Rev. SCP Volumen 18 Nº 2 2013 pp. 145-174 ISSN 0379-9123

Modelo físico-matemático de la dinámica del umbral de estimulación eléctrica del miocardio mediante electrodos de marcapaso. Parte I: Sincicio eléctrico isótropo y homogéneo.

Roberto Suárez Ántola
Profesor de Ingeniería y Matemática Aplicada
Universidad Católica del Uruguay
8 de Octubre 2801- CP11600, Montevideo, Uruguay
rsuarez@ucu.edu.uy

Resumen: En esta primera parte, después de resumir y reformular la teoría de bidominio de la electrocardiología, se emplea un modelo matemático simplificado de la excitación del miocardio a través de electrodos de marcapaso para estudiar, justo hasta el umbral, la dinámica del sistema electrodo-miocardio. Se introduce una **región de influencia** del electrodo de marcapaso sobre el miocardio, para poder plantear un problema mixto, homogéneo de Dirichlet y no homogéneo de Neumann a partir de las ecuaciones no lineales del modelo de bidominio, de modo de describir el efecto polarizante del electrodo. Un enfoque basado en el análisis modal no lineal se emplea para transformar las ecuaciones de campo en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales en las amplitudes de modo. El valor umbral de la perturbación que causa inestabilidad se estima empleando una versión modificada del método de Eckhaus. Se identifican patrones espaciales de polarización de las membranas que corresponden a una **familia de estados umbral** en el espacio de estados construido a partir de las amplitudes de modo. Se obtienen las formas y los tamaños de las **regiones liminales** (que deben ser despolarizadas por encima del umbral uniforme de membrana para que pueda generarse un potencial de acción propagado). Se deducen fórmulas para curvas intensidad-duración (I-D), obtenidas mediante **pulsos catódicos** de corriente controlada, incluyendo fórmulas analíticas para las constantes de tiempo (cronaxias) y reobases, en términos de parámetros geométricos y electroquímicos del electrodo, de la distancia entre el electrodo y el miocardio ventricular, de las propiedades eléctricas del conductor de volumen de los tejidos, y de la distribución local de los parámetros electrotónicos y de excitabilidad del músculo cardíaco. Se explican varios resultados experimentales (las regiones liminales y el comportamiento de los parámetros de las curvas I-D) y se predicen algunos fenómenos nuevos (relacionados con las regiones liminales, las familias de estados umbral y los parámetros de las curvas I-D). Este enfoque teórico-analítico mediante análisis modal no lineal se extenderá, en la Parte II de este trabajo, para tener en cuenta la anisotropía desigual y la heterogeneidad del miocardio.

Palabras clave: Modelos de bidominio del miocardio. Diseño de electrodos de marcapaso. Umbrales de excitabilidad. Análisis modal no lineal. Familias de estados umbral. Regiones liminales. Estimulación catódica de cierre. Curvas intensidad-duración.

Abstract: In this first part, after a summary and reformulation of bidomain theory of electrocardiology, a simplified mathematical model of the excitation of myocardium by pacing electrodes is applied to study the just-threshold dynamics of the electrode-myocardium system. A **region of influence** of the pacemaker electrode on the ventricular myocardium is introduced to pose a mixed homogeneous Dirichlet- non homogeneous Neumann problem from the nonlinear bidomain field equations, in order to describe the polarizing effect of the electrode on the excitable tissue. A nonlinear modal analysis approach is used to transform the field equations in a system of nonlinear ordinary differential equations in mode amplitudes. The threshold value of a perturbation that causes instability is estimated by a modified version of Eckhaus method. A whole **family of threshold space patterns of membrane polarization** is identified in the state space constructed from the modal amplitudes. The sizes and shapes of **liminal regions** (that must be depolarized over threshold of uniform membrane excitation in order to start a propagated action potential) are obtained. Analytical expressions of cardiac strength-duration curves are derived, for **cathodic** controlled current stimulating pulses, including closed form formulae for time constants (or chronaxies) and rheobases in terms of geometric and electrochemical electrode parameters, electrode-myocardium distance, electric properties of the volume conductor of the tissues, and the local distribution of electrotonic and excitability parameters of myocardium. Several experimental results are thus explained (liminal regions and the behaviour of the parameters of S-D curves) and some new facts are predicted (related with liminal regions, the family of electrode-myocardium threshold states and the parameters of the S-D curves). In Part II of this work, the theoretical- analytical approach using nonlinear modal analysis will be extended to take into account the unequal anisotropy and heterogeneity of myocardium.

Key words: Bidomain models of the heart. Pacemaker electrodes design. Excitability thresholds. Nonlinear modal analysis. Families of threshold states. Liminal regions. Cathodic make stimulation. Strength-duration curves.

(1)Introducción

Una de las innovaciones médicas más importantes del siglo pasado fue el marcapaso cardíaco implantable, introducido hace más de medio siglo para tratar trastornos del ritmo cardíaco [6] [8] [9] [11] [20]. El desarrollo de los marcapasos durante los primeros 40 años se llevó a cabo sin una comprensión a fondo de los mecanismos biofísicos subyacentes a la emergencia de un potencial de acción en el miocardio. Pese a ello, tanto los ingenieros como los médicos tuvieron bastante éxito en definir y concretar las necesarias mejoras en el hardware y en el software, muchas veces por ensayo y error [15], hasta lograr implantar en el paciente un verdadero laboratorio electrofisiológico [10].
Sin desmerecer los notables resultados alcanzados, hay que reconocer que los marcapasos implantables todavía presentan ciertas limitaciones. Por lo general la

contracción del miocardio provocada por un estímulo proveniente de un marcapaso externo (a través de electrodos implantados sobre el músculo cardíaco) es menos eficiente que la contracción generada a partir del marcapaso natural ubicado en el nodo sino-auricular, cuando las vías de conducción del impulso funcionan normalmente. Dependiendo de las circunstancias del paciente, una contracción menos eficiente podría apresurar la instalación de una insuficiencia cardíaca. Este es solo un ejemplo de los muchos problemas que se encuentran abiertos, y que en su mayor parte involucran de una u otra forma la interfase entre la máquina y el corazón: los electrodos de marcapaso [3].

Actualmente parece haber un cierto consenso entre los ingenieros y los médicos sobre lo siguiente: para avanzar en el diseño, construcción y empleo de los marcapasos externos se requiere una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes a la emergencia y propagación de los potenciales de acción en el miocardio. En particular, un mejor conocimiento de cómo estos mecanismos biofísicos se relacionan con las arritmias.

El abordaje reduccionista desde la biología molecular ha conducido a una teoría basada en la denominada patología de los canales de membrana, extremadamente compleja [32]. Ha permitido plantear tratamientos farmacológicos basados en las siempre anheladas “balas de oro”, amparados por una pléyade de patentes de invención solicitadas por la industria farmacéutica. Pero los resultados obtenidos no parecen acordes con el esfuerzo realizado [32]: es necesario complementar los conocimientos sobre la biología y patología molecular de los canales iónicos con un abordaje integrador, sistémico, que tenga por objetivo último el intento de abarcar el corazón como un todo.

El abordaje sistémico de la génesis y la propagación del potencial de acción desde la fisiología y la fisiopatología ha conducido al desarrollo de varios conceptos fundados en experimentos in vivo como el de región liminal de Lindemans [16] y a modelos matemáticos cada vez más realistas [6] [32]. Los resultados obtenidos, si bien pueden considerarse prometedores, no son todo lo conocidos que cabría esperar entre la comunidad de ingenieros y médicos involucrados en el diseño y aplicación de marcapasos implantables.

El propósito principal de esta serie de trabajos es contribuir a una mejor comprensión de los problemas del umbral de estimulación eléctrica del miocardio por electrodos externos, a partir del análisis de un modelo matemático del **sistema electrodo-miocardio**. Los resultados de investigación aquí presentados desarrollan, amplían y profundizan las ideas presentadas en la referencia [28].

En esta primera parte introducimos y reformulamos los modelos de bidominio de modo que resulten aplicables en un análisis de la cardio-estimulación eléctrica crónica, sin recurrir a métodos numéricos ab-initio.

Luego analizamos los fenómenos de umbral en un modelo simple de sincicio excitable no lineal, uniforme e isótropo, con el fin de presentar las herramientas analíticas y obtener resultados sobre la excitación del miocardio en un contexto libre de las complicaciones que acarrean la no uniformidad y la anisotropía del músculo cardíaco.
Algunas de las características de la excitación catódica de cierre para este modelo de sincicio funcional se deducirán y se discutirán, en forma análoga a la empleada en las referencias [29] y [30] aplicando herramientas de análisis modal no lineal, para analizar los fenómenos de umbral en el caso de una fibra nerviosa excitada por un electrodo externo.
En la segunda parte consideremos las complicaciones adicionales que se derivan de la anisotropía desigual y la no uniformidad del miocardio. Estas propiedades son fundamentales para poder comprender los mecanismos que subyacen a los fenómenos del umbral de excitabilidad eléctrica del corazón, cuando se las considera en conjunto con las características específicas de los canales iónicos en las membranas excitables del miocardio. En particular, el mecanismo de la excitación anódica de apertura del miocardio es diferente al mecanismo de la excitación anódica de apertura en las fibras nerviosas y en el modelo de sincicio considerado en esta primera parte. Debido a las propiedades de los canales de las células cardíacas, la excitación anódica de apertura depende de la anisotropía desigual, que produce y permite la interacción de cátodos y ánodos virtuales a partir del final del pulso estimulador, interacción de la que resulta la excitación [13] [14] [31].
En un sincicio isótropo estos electrodos virtuales no pueden producirse, de modo que si presenta excitación anódica de apertura, el mecanismo no puede ser el que se observa en el caso del miocardio.
No obstante, como el mecanismo de la excitación catódica de cierre se parece más al de las fibras nerviosas, y el efecto de la anisotropía no es decisivo, cabe esperar que algunos de los resultados sobre el umbral obtenidos a partir del modelo simple de sincicio resulten aplicables a la modalidad de estimulación utilizada en los marcapasos implantables.

(2) Modelos de bidominio. Reformulación para el análisis del sistema electrodo-miocardio.

El modelo de cable unidimensional no lineal puede utilizarse para estudiar la dinámica del umbral en el caso de fibras nerviosas y musculares estimuladas mediante electrodos externos, debido a la relativa independencia eléctrica que cada una de estas fibras presenta respecto de las fibras que la rodean [19].
Pero si el tejido estimulado es miocardio o músculo liso del tipo que forma un

sincicio funcional, las conexiones eléctricas entre células adyacentes suelen ser lo suficientemente fuertes como para que esa relativa independencia se pierda definitivamente. En este caso las membranas de las células adyacentes entran en estrecho contacto en varios puntos, compartiendo canales iónicos de gran diámetro (conexones) que relacionan entre sí, en forma directa, los espacios intracelulares de células miocárdicas vecinas, no solo desde el punto de vista eléctrico, sino también desde el punto de vista metabólico [32]. Mientras que el potencial de acción que se propaga por una fibra nerviosa puede influir sobre el potencial transmembrana de las fibras adyacentes, pero por sí mismo no las excita, la despolarización de una célula de un sincicio eléctrico se propaga a las células vecinas de modo tal que si se genera un potencial de acción, éste tiende a transmitirse por toda la masa celular eléctricamente acoplada. Para superar esta dificultad se han introducido dos tipos de aproximación teórica al estudio de la excitación y la propagación del potencial de acción en sincicios funcionales: los modelos de autómata [21] y los modelos de bidominio [6] [32].

Los modelos de autómata describen los tejidos excitables considerándolos como un colectivo de unidades básicas (células) las cuales pueden encontrarse en cada instante discreto en uno de un cierto conjunto de estados posibles (por ejemplo: en reposo, en estado excitado, en estado refractario). Cada célula puede sufrir un cambio de estado al pasar de un instante discreto al siguiente, dependiendo del estado de las células vecinas.

En este trabajo se utilizan modelos de bidominio para describir la génesis del potencial de acción en el músculo ventricular (o auricular) en masa [13] [14]. Estos modelos describen a tiempo continuo la polarización de los tejidos excitables y se caracterizan por la introducción de dos medios continuos superpuestos, el dominio intracelular y el dominio intersticial, cada uno de los cuales se extiende sobre sobre la totalidad del volumen ocupado por el tejido. Se introducen dos campos escalares, los potenciales eléctricos $\mathrm{V_i}(t,\vec{r})$ y $\mathrm{V_e}(t,\vec{r})$ que se asignan a los continuos intracelular e intersticial, respectivamente. Como es usual t representa el instante de tiempo y $\vec{r}$ el vector de posición del punto del bidominio considerado. Se introducen los campos vectoriales de densidad de corriente eléctrica en los dominios intracelular e intersticial $\vec{J}_i(t,\vec{r})$ y $\vec{J}_e(t,\vec{r})$ respectivamente. La densidad de corriente eléctrica total en el bidominio $\vec{J}(t,\vec{r})$ se expresa como suma de las densidades de corriente eléctrica en cada dominio:

$$\vec{J} = \vec{J}_i + \vec{J}_e \tag{1}$$

La conexión eléctrica entre estos los dominios se efectúa a través de un tercer

medio continuo formado por las membranas excitables, que también se supone ocupan la totalidad del volumen de tejido considerado. A las membranas del tercer dominio se les asignan dos campos escalares: el potencial local de la membrana excitable $V_{\mathrm{M}}(t,\vec{r}) = V_i(t,\vec{r}) - V_e(t,\vec{r})$ y la densidad local de corriente a través de las membranas excitables $\mathrm{J}_{\mathrm{M}}(V_M, \vec{W})$, siendo $\vec{W}$ un vector cuyas componentes son las variables de activación y de recuperación que caracterizan la cinética de los canales iónicos, o si se quiere, los efectos cooperativos (transiciones de fase fuera del equilibrio termodinámico) que se producen cuando las membranas y sus zonas adyacentes son perturbadas por un fenómeno de polarización localizado.

Se introduce un campo escalar $\chi_{\mathrm{M}}(t,\vec{r})$ para representar la fracción de área de membranas excitables por unidad de volumen de bidominio y en cada punto se postulan las relaciones:

$$\nabla \bullet \vec{J}_i = -\chi_M \cdot J_M \qquad (2a) \qquad\qquad \nabla \bullet \vec{J}_e = +\chi_M \cdot J_M \qquad (2b)$$

En las ecuaciones (2) el símbolo $\nabla \bullet$ corresponde al operador divergencia.

El resto de los tejidos, incluyendo los tejidos donde se encuentra implantado el electrodo estimulador, se describen como un único continuo, denominado espacio extra-miocárdico, al que le asignan un campo de potencial eléctrico $\Phi_0(t,\vec{r})$ y un campo de densidad de corriente eléctrica $\vec{J}_0(t,\vec{r})$.

Se añaden condiciones en la frontera entre la superficie del electrodo y el continuo que representa a los tejidos adyacentes, y entre este último y el bidominio que representa al tejido cardíaco ventricular. La frontera entre el bidominio y el espacio extra-miocárdico se representa mediante una superficie regular. Se postulan dos relaciones de continuidad en cada punto de la frontera y en cada instante:

$$V_e = \Phi_0 \qquad (3) \qquad\qquad \vec{n} \bullet \vec{J} = \vec{n} \bullet \vec{J}_0 \qquad (4)$$

Con $\vec{n}(\vec{r})$ se representa el campo de vectores unitarios (versores) normales a cada uno de los puntos de esa superficie frontera y con $\bullet$ el producto escalar.

Las vías de conducción especializada (el haz de His en el miocardio ventricular y las discutidas, y por lo general no admitidas, vías específicas de conducción auricular) y los núcleos marcapaso (los núcleos sinusal y aurículo-ventricular), histológica y funcionalmente bien diferenciados, pueden modelarse por separado mediante un sistema de fibras o haces unidimensionales de fibras que se ramifican a partir de un tramo inicial que sale del núcleo correspondiente.

Considerados como conductores de volumen, tanto el músculo ventricular como el músculo auricular son anisótropos y en general, no uniformes. En el modelo de

bidominio, la conductividad en cada punto de cada dominio se puede caracterizar por un tensor de conductividad.
Si $\widetilde{\mathrm{G}}_{\mathrm{i}}$ y $\widetilde{\mathrm{G}}_{\mathrm{e}}$ simbolizan los **campos tensoriales simétricos** que caracterizan la conductividad eléctrica en cada punto de los dominios intracelular e intersticial, respectivamente, y si f_{i} y f_{e} representan las fracciones de volumen de los dominios intracelular e intersticial, respectivamente, de modo que $\mathrm{f}_i + \mathrm{f}_{\mathrm{e}} = 1$, se postulan las siguientes generalizaciones de la ley de Ohm:

$$\vec{J}_i = -\,\mathrm{f}_{\mathrm{i}}\,\widetilde{\mathrm{G}}_{\mathrm{i}} \bullet \nabla V_i \qquad (5\ \mathrm{a}) \qquad\qquad \vec{J}_e = -\,\mathrm{f}_{\mathrm{e}}\,\widetilde{\mathrm{G}}_{\mathrm{e}} \bullet \nabla V_e \qquad (5\ \mathrm{b})$$

En estas ecuaciones, como es usual, ∇ simboliza el operador gradiente.
Puesto que los tensores de conductividad son simétricos, en cada punto de cada dominio hay tres direcciones principales ortogonales tales que la representación matricial del tensor en esos ejes es diagonal. Así pues, la conductividad tensorial local se puede caracterizar mediante tres coeficientes escalares de conductividad, uno por cada dirección principal del tensor de conductividad. Como al menos dos de estos coeficientes son diferentes entre sí, tanto el dominio intracelular como el intersticial son anisótropos tomados por separado. Las direcciones principales del tensor de conductividad son aproximadamente las mismas en un mismo punto para ambos dominios superpuestos. Pero como los tensores de conductividad de esos dominios no son proporcionales en un mismo punto, el grado de anisotropía es diferente en el dominio intracelular respecto del dominio intersticial: la anisotropía es desigual.
En particular, el miocardio ventricular presenta una anisotropía desigual muy marcada que, junto con su no uniformidad, y con las modificaciones que los grados de anisotropía y de no uniformidad presentan con el paso del tiempo, dan origen a importantes consecuencias electrofisiológicas y electro-patológicas [6] [32].
La conductividad del espacio extra-miocárdico se describe mediante otro campo tensorial simétrico $\widetilde{\mathrm{G}}_0$ y se postula una generalización de la ley de Ohm para conectar la densidad de corriente $\vec{J}_0(t,\vec{r})$ con el gradiente del potencial escalar $\Phi_0(t,\vec{r})$:

$$\vec{J}_0 = -\widetilde{\mathrm{G}}_0 \bullet \nabla\Phi_0 \qquad (6)$$

Si bien las ecuaciones de campo y las condiciones en la frontera que se utilizan en la teoría de bidominios se postulan sobre la base de condiciones de plausibilidad, es posible fundamentarlas mediante procedimientos de homogenización basados en la teoría de perturbaciones [13] o en la teoría de campos promediados [24].
Para aplicar métodos analíticos en el estudio de la génesis del potencial de acción

en el miocardio es conveniente sustituir los dominios intracelular e intersticial por dos continuos que permiten una descripción más directa del proceso de excitación por medio de electrodos de marcapaso: el continuo formado por las membranas excitables (cuyas variables de estado son los campos $V_{\mathrm{M}}(t,\vec{r})$ y $\vec{W}(t,\vec{r})$) y **un nuevo continuo**, que se comporta como un conductor de volumen óhmico, generalmente no uniforme y anisótropo, caracterizado por un campo escalar $\Psi(t,\vec{r})$ y por un nuevo tensor simétrico de conductividad definido a partir de las fracciones de volumen de los dominios originales y de sus tensores de conductividad [24] [25]:

$$\widetilde{\mathrm{G}} = \mathrm{f_i} \cdot \widetilde{G}_i + \mathrm{f_e} \cdot \widetilde{G}_e \tag{7}$$

El campo $\Psi(t,\vec{r})$ **se define** de modo tal que la densidad total de corriente $\vec{J}(t,\vec{r})$ en el bidominio verifique:

$$\vec{J} = -\widetilde{\mathrm{G}} \bullet \nabla\Psi \tag{8}$$

Entonces, de (1), (5 a), (5 b), (7) y (8) se desprende:

$$\widetilde{\mathrm{G}} \bullet \nabla\Psi = \mathrm{f_i} \cdot \widetilde{G}_i \bullet \nabla V_i + \mathrm{f_e} \cdot \widetilde{G}_e \bullet \nabla V_e \tag{9}$$

Considerados como operadores (díadas) los tensores de conductividad son estrictamente positivos. Entonces de (7) resulta que, considerado como operador, el tensor $\widetilde{\mathrm{G}}$ es estrictamente positivo y por tanto invertible [12] [22].

Si $\widetilde{\mathrm{G}}^{-1}$ es el correspondiente operador inverso (que, como $\widetilde{\mathrm{G}}$ mismo, es también un tensor simétrico):

$$\nabla\Psi = \widetilde{\mathrm{G}}^{-1} \bullet \left(\mathrm{f_i} \cdot \widetilde{G}_i \bullet \nabla V_i + \mathrm{f_e} \cdot \widetilde{G}_e \bullet \nabla V_e\right) \tag{10}$$

De (1), (2 a) y (2 b) se desprende que $\nabla \bullet \vec{J} = 0$ de modo que de esta última ecuación y de (8) resulta que el campo $\Psi(t,\vec{r})$ verifica la ecuación:

$$\nabla \bullet \left(\widetilde{\mathrm{G}} \bullet \nabla\Psi(t,\vec{r})\right) = 0 \tag{11}$$

En suma, el bidominio viene ahora caracterizado por las variables de estado $V_{\mathrm{M}}(t,\vec{r})$ y $\vec{W}(t,\vec{r})$ del continuo de las membranas excitables que de aquí en adelante denominaremos **medio rojo**, y la variable de estado $\Psi(t,\vec{r})$ del nuevo continuo que denominaremos **medio azul**.

Ahora expresamos la densidad de corriente eléctrica a través de las membranas excitables como suma de una densidad de corriente de desplazamiento $C_M \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_{\mathrm{M}}(t,\vec{r})$ (siendo C_M la capacidad por unidad de área de membrana) y una densidad de corriente iónica $J_{\mathrm{ion}}\left(V_M, \vec{W}\right)$, se puede deducir la siguiente ecuación de evolución para el medio rojo [24]:

$$\chi_M \cdot \left(C_M \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_{\mathrm{M}}(t,\vec{r}) + J_{\mathrm{ion}}\left(V_M,\vec{W}\right) \right) = \nabla \bullet \left(\widetilde{C} \bullet \nabla V_M\right) + \nabla \bullet \left(\widetilde{D} \bullet \vec{J}\right) \qquad (12)$$

Por definición los tensores auxiliares simétricos $\widetilde{C}$ (que es, además, estrictamente positivo) y $\widetilde{D}$ vienen dados en función de los tensores de conductividad de los dominios intracelular e intersticial por las relaciones:

$$\widetilde{C} = \mathrm{f_i} \cdot \widetilde{G}_i \bullet \widetilde{G}^{-1} \bullet \mathrm{f_e} \cdot \widetilde{G}_e \quad (13) \qquad \widetilde{D} = \frac{1}{2} \cdot \widetilde{G}^{-1} \bullet \left(\mathrm{f_e} \cdot \widetilde{G}_e - \mathrm{f_i} \cdot \widetilde{G}_i\right) \quad (14)$$

En (12) el medio rojo se acopla con el azul a través de la densidad de corriente eléctrica en el medio azul, producida por el electrodo de marcapaso. El término $\nabla \bullet \left(\widetilde{D} \bullet \vec{J}\right)$ es el equivalente para el miocardio de la función activante de Rattay de la teoría del cable aplicada a la excitación de fibras nerviosas mediante electrodos externos [29] [30]. Se ha propuesto denominarla "función activante generalizada" [31].

Cuando la anisotropía es desigual y la densidad de corriente $\vec{J}$ generada por un electrodo externo al miocardio no es nula, la perturbación del campo $V_{\mathrm{M}}(t,\vec{r})$ producida por la función activante generalizada permite explicar la aparición de cátodos y ánodos virtuales en el interior del tejido excitable. Los electrodos virtuales y sus implicancias se estudiarán en la segunda parte del trabajo.

La descripción de la dinámica del medio rojo se completa con un modelo matemático no lineal para la membrana excitable en términos de una especificación de cómo depende la densidad total de corrientes iónicas J_{ion} de las variables de estado de la membrana $\left(V_M,\vec{W}\right)$ y de cómo evolucionan en el tiempo las variables de activación y de recuperación:

$$J_{ion} = J\left(V_M,\vec{W}\right) \qquad (15) \qquad \frac{\partial}{\partial t}\vec{W} = \vec{F}\left(V_M,\vec{W}\right) \qquad (16)$$

Se añade la condición en la frontera (4). La condición en la frontera (3) se puede sustituir por una restricción a la densidad de corriente $\vec{J}_{\mathrm{i}}$ en el dominio intracelular en cada punto de la superficie de separación entre el bidominio miocárdico y el espacio extra-miocárdico [24]. Para los fines de la presente investigación, debido a que la resistencia de las membranas es muy elevada en comparación con la resistencia en el interior celular, supondremos que la componente de la densidad de corriente intracelular normal a la superficie del bidominio miocárdico puede despreciarse: $\vec{n} \bullet J_{\mathrm{i}} = 0$

Teniendo en cuenta esta última hipótesis, y que a partir de las ecuaciones

$V_M(t,\vec{r}) = V_i(t,\vec{r}) - V_e(t,\vec{r})$, (8) y (9) es posible demostrar que la densidad de corriente en el dominio intracelular verifica $\vec{J}_i = \mathrm{f_i}\,\widetilde{\mathrm{G}}_\mathrm{i} \bullet \left(\widetilde{G}^{-1} \bullet \vec{J}\right) - \widetilde{C} \bullet \nabla V_M$, se desprende la condición en la frontera que utilizaremos de ahora en adelante:

$$\vec{n} \bullet \left(\widetilde{C} \bullet \nabla V_M\right) = \vec{n} \bullet \mathrm{f_i}\,\widetilde{\mathrm{G}}_\mathrm{i} \bullet \left(\widetilde{G}^{-1} \bullet \vec{J}\right) \qquad (17)$$

Si $\vec{n} \bullet \vec{J}_0$ se supone conocida, el campo $\vec{J}(t,\vec{r})$ se determina a partir de las ecuaciones (8) y (11) junto con la condición en la frontera (4). En otro caso es necesario resolver simultáneamente las ecuaciones del medios rojo y azul junto con las ecuaciones del espacio extra-miocárdico, añadiendo condiciones en la frontera entre el electrodo de marcapaso y el conductor de volumen tisular y en el resto de la frontera de este último conductor.

(3) Modelo matemático de sincicio excitable, homogéneo e isótropo.

Cuando el sincicio eléctrico es isótropo: $\widetilde{\mathrm{G}}_\mathrm{i} = G_i \cdot \widetilde{I}$ $\widetilde{\mathrm{G}}_\mathrm{e} = G_e \cdot \widetilde{I}$ $\widetilde{\mathrm{G}} = G \cdot \widetilde{I}$

Siendo $\widetilde{I}$ el tensor identidad y $G = \mathrm{f_i} \cdot G_i + \mathrm{f_e} \cdot G_e$. Además: $\widetilde{\mathrm{G}}^{-1} = \frac{1}{G} \cdot \widetilde{I}$

Entonces $\widetilde{C} = C \cdot \widetilde{I}$, $C = \frac{\mathrm{f_i} \cdot G_i \cdot \mathrm{f_e} \cdot G_e}{\mathrm{f_i} \cdot G_i + \mathrm{f_e} \cdot G_e}$ y $\widetilde{D} = D \cdot \widetilde{I}$, $D = \frac{1}{2} \cdot \frac{\left(\mathrm{f_e} \cdot G_e - \mathrm{f_i} \cdot G_i\right)}{\left(\mathrm{f_i} \cdot G_i + \mathrm{f_e} \cdot G_e\right)}$

Suponiendo que el sincicio es homogéneo, las ecuaciones de los medios azul y rojo se reducen, respectivamente, a: $\nabla^2 \Psi(t,\vec{r}) = 0$ (18)

$$\chi_M \cdot \left(C_M \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_M(t,\vec{r}) + J_{\mathrm{ion}}\left(V_M, \vec{W}\right)\right) = C \cdot \nabla^2 V_M \qquad (19\ \mathrm{a})$$

Para analizar la dinámica del umbral supondremos que las variables de activación se encuentran relajadas al equilibrio con el potencial de membrana, y que las variables de recuperación se pueden resumir en una sola variable W :

$$J_{ion} = J(V_M, W) \qquad (19\ \mathrm{b}) \qquad\qquad \frac{\partial}{\partial t} W = F(V_M, W) \qquad (19\ \mathrm{c})$$

Para describir la dinámica del umbral en las membranas excitables del miocardio ventricular y auricular con solo dos variables de estado V_M y W , se puede utilizar el modelo que propusieron Aliev y Panfilov [1]. Este modelo es una modificación del modelo clásico de Fitzhugh-Nagumo construida específicamente para ser aplicada al miocardio contráctil. El modelo de Aliev-Panfilov completo será utilizado en la segunda parte de este trabajo.

En esta primera parte supondremos que la variable de recuperación se mantiene congelada en su valor de reposo. En ese caso la fórmula para la densidad de corriente iónica a través de las membranas excitables es la misma en los modelos de Aliev-Panfilov y de Fitzhugh-Nagumo. Se expresa solamente en función de la diferencia v entre el potencial de membrana V_M y su valor de reposo V_R :

$$J_{ion} = J(v) = \frac{1}{R_M} \cdot \left(v - bv^2 + cv^3\right) \tag{20}$$

Los parámetros b y c son positivos, al igual que la resistencia de la unidad de área de membrana R_M en las proximidades de $V_M = V_R$. El polinomio cúbico posee tres raíces: $v = 0$ que corresponde al potencial de reposo, $v = u$ que corresponde al umbral de membrana en condiciones de despolarización uniforme, y $v = v_e$ que corresponde a un potencial de estado excitado en ausencia de efectos debidos a la variable de recuperación. Es la misma fórmula que utilizamos para desarrollar un análisis modal en una ecuación de cable no lineal [30].
La ecuación (19 a) se reduce entonces a la siguiente:

$$\tau_M \cdot \frac{\partial}{\partial t} v(t, \vec{r}) + v - bv^2 + cv = \lambda_M{}^2 \cdot \nabla^2 v \tag{21}$$

La constante de tiempo de membrana viene dada por: $\tau_M = R_M \cdot C_M$ (22)

La constante de espacio del sincicio eléctrico resulta: $\lambda_M = \sqrt{\frac{R_M}{\chi_M} \cdot C}$ (23)

La condición (17) en la frontera entre el bidominio miocárdico y el espacio extra-miocárdico se reduce a: $\frac{\partial V_M}{\partial n} = \frac{\partial v}{\partial n} = \frac{1}{\mathrm{f_e} \cdot G_e} \cdot \left(\vec{n} \bullet \vec{J}\right)$ (24 a)

La condición (4) en la frontera permanece igual: $\vec{n} \bullet \vec{J} = \vec{n} \bullet \vec{J}_0$ (24 b)

Como es usual, el símbolo ∇^2 representa al operador laplaciano, y $\frac{\partial}{\partial n}$ simboliza la derivada en dirección de la normal a la frontera entre el bidominio cardíaco y el espacio extra-miocárdico.

(3.1) Análisis modal no lineal, familias de estados umbral y regiones liminales de Lindemans.

Los fenómenos de polarización de las membranas excitables del miocardio, debidos a electrodos externos o producidos espontáneamente en focos ectópicos inte-

riores al músculo ventricular, son siempre fenómenos localizados. Entonces es posible asumir que la polarización inicial $v(0,\vec{r})$ ocupa una región acotada Ω del bidominio que representa al tejido excitable. En ese caso es razonable formular la siguiente conjetura: la polarización se puede considera nula en la frontera $\partial\Omega$ de la mencionada región durante todo el proceso que, o bien finaliza con el retorno del potencial de membrana a su valor de reposo, o bien finaliza en la emergencia de un potencial de acción: $v(t,\vec{r}) = 0$ para $\vec{r} \in \partial\Omega$ (25)

Si consideramos, para comenzar, un bidominio que ocupa todo el espacio, con la región Ω en su interior, podemos prescindir de las condiciones en la frontera (24) para concentrarnos en las soluciones de la ecuación a derivadas parciales no lineales (21) en el interior de Ω y con la condición de borde (25).

Busquemos construir soluciones de la forma: $v(t,\vec{r}) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n(t) \cdot u_n(\vec{r})$ (26)

Si la región Ω es lo bastante regular, podemos emplear las funciones propias del operador $-\nabla^2$ con condiciones de Dirichlet homogéneas sobre $\partial\Omega$, es decir $-\nabla^2 u_n = \mu_n^2 \cdot u_n$ para representar la dependencia espacial de la solución para el potencial de membrana [17] [18] [22]. Como la región es tridimensional, en general aparecen tres índices enteros positivos l,m,n que, para simplificar la notación, resumimos en un único índice n.

Las funciones propias forman una base ortogonal para el espacio de las funciones de cuadrado integrable en el sentido de Lebesgue (entre las cuales se encuentra la solución $v(t,\vec{r})$) y los valores propios μ_n^2 son positivos y forman una sucesión creciente con límite infinito. De ahora en adelante supondremos que las funciones de la base están **normalizadas** [17] [18]: $\int_{\Omega} u_m(\vec{r}) \cdot u_n(\vec{r}) \cdot dV = \delta_{m,n}$

En forma análoga a la empleada en la referencia [29], nos planteamos determinar una solución aproximada (ansatz) $\tilde{v}(t,\vec{r}) = \sum_{n=1}^{M} A_n(t) \cdot u_n(\vec{r})$ de la ecuación (21) aplicando un método de Galerkin [17].

Se obtienen este sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales para las amplitudes de modo $A_n(t)$ ($n = 1,2,...,M$):

$$\tau_M \cdot \frac{dA_n}{dt} = -(1 + \lambda_M^2 \cdot \mu_n^2)\, A_n + b \sum_{p,q=1}^{M} \theta_{npq}\, A_p A_q - c \sum_{p,q,r=1}^{M} \theta_{npqr}\, A_p\, A_q\, A_r \qquad (27)$$

Los coeficientes θ vienen dados por las siguientes integrales de volumen:

$$\theta_{npq} = \int_{\Omega} u_n(\vec{r}) \cdot u_p(\vec{r}) \cdot u_q(\vec{r}) \cdot dV \quad (28) \qquad \theta_{npqr} = \int_{\Omega} u_n(\vec{r}) \cdot u_p(\vec{r}) \cdot u_q(\vec{r}) \cdot u_r(\vec{r}) \cdot dV \quad (29)$$

Al igual que en el caso de la fibra excitable, estos coeficientes dependen solamente de las funciones propias del operador. En general, siempre pueden calcularse numéricamente. Si la región Ω es lo bastante simétrica (paralelepípedo rectangular, esfera o elipsoide) podrían obtenerse mediante el uso de paquetes de software para cálculo simbólico.

El estado de reposo de las membranas del medio rojo corresponde al origen del espacio de las amplitudes de modo.

Supongamos que las membranas excitables se encuentran en reposo. Un campo de corrientes eléctricas en el conductor de volumen de los tejidos, producido por un electrodo de marcapaso (y acoplado con el medio rojo a través de las condiciones en la frontera (24)), o las corrientes locales asociadas a la aparición espontánea de un foco ectópico producen una perturbación no uniforme que aleja a las membranas de su estado de reposo.

Cuando la amplitud de la perturbación es lo bastante pequeña, cabe esperar que el estado del medio rojo retorne directamente al reposo. Esto se comprueba fácilmente aplicando el primer método de estabilidad debido a Poincaré y Liapunov junto con el teorema de Hartman-Grobman [4] [17] [18]. (Comenzando por la aproximación lineal a las ecuaciones (27) en torno al origen del espacio de las amplitudes de modo). Pero, y esto es lo más interesante desde el punto de vista de la estimulación eléctrica, cabe esperar que si la amplitud de la perturbación es lo bastante grande, el estado del medio rojo se aleje aún más del reposo y se produzca la excitación.

Si la dinámica del medio rojo se describe mediante el sistema (27), la amplitud de una perturbación que desestabiliza el estado de reposo puede estudiarse aplicando una modificación apropiada de un método desarrollado por Eckhaus [4] [5] [29].

Un análisis numérico análogo al realizado en la referencia [29] sugiere que el modo de amplitud $A_1(t)$ correspondiente al valor propio mínimo μ_1 es dominante. Desacoplando el modo dominante de los modos de orden superior se obtiene:

$$\tau_M \cdot \frac{\mathrm{dA_1}}{\mathrm{dt}} = -(1 + \lambda_M{}^2 \cdot \mu_1{}^2)\,\mathrm{A_1} + \mathrm{b} \cdot \theta_{111}\,\mathrm{A_1}^2 - \mathrm{c} \cdot \theta_{1111}\,\mathrm{A_1}^3 \qquad (30)$$

Definamos ahora el discriminante $\Delta = \left(\dfrac{b \cdot \theta_{111}}{2c\theta_{11111}} \right)^2 - \dfrac{1}{\theta_{1111}} \cdot \left(1 + \lambda_M{}^2 \cdot \mu_1{}^2\right)$ (31)

Si ese discriminante es positivo, la ecuación diferencial (30) posee tres puntos de equilibrio:

$A_1 = 0$ (32 a) $A_{1,u} = \dfrac{b \cdot \theta_{111}}{2c\theta_{11111}} - \sqrt{\Delta}$ (32 b) $A_{1,e} = \dfrac{b \cdot \theta_{111}}{2c\theta_{11111}} + \sqrt{\Delta}$ (32 c)

En este caso $A_{1,u}$ es un estado de equilibrio instable. Si la amplitud inicial se encuentra entre $A_1 = 0$ (el estado de reposo de las membranas excitables del sincicio) y $A_{1,u}$, la amplitud del modo dominante retorna siempre al estado de reposo. A este intervalo, igual que en la referencia [29], lo denominaremos **conjunto de decaimiento**.

Si la amplitud inicial se encuentra comprendida entre $A_{1,u}$ y $A_{1,e}$ la amplitud del modo dominante tiende siempre hacia el estado excitado $A_{1,e}$. A este intervalo lo denominaremos **conjunto amplificador**.

Por tanto, $A_{1,u}$ es una **amplitud umbral** que debe ser superada para que la excitación del sincicio pueda producirse.

La solución, aproximada hasta el modo dominante es $\tilde{v}_1(t,\vec{r}) \approx A_1(t) \cdot u_1(\vec{r})$.

Entonces, siempre dentro de la aproximación del modo dominante, el perfil estacionario $\tilde{v}_u(\vec{r}) \approx A_{1,u} \cdot u_1(\vec{r})$ puede considerarse como **un perfil umbral**.

La Figura 1 muestra un diagrama de bifurcación de las tres amplitudes de equilibrio en función de un parámetro proporcional a μ_1.

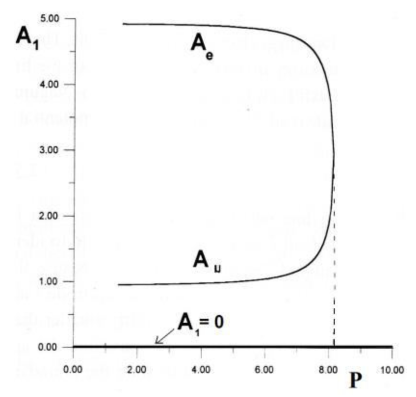


Figura 1. Diagrama cualitativo que muestra una bifurcación global de las amplitudes de equilibrio del modo dominante en función del valor propio del modo dominante.

La línea punteada vertical en la Figura 1 asciende desde el valor crítico del parámetro P que corresponde a $\mu_{1,c}$.

Si $v(0,\vec{r}) > \tilde{v}_u(\vec{r})$ la excitación se produce. Como se impuso la restricción (25),

el potencial de membrana $v(t,\vec{r})$ se aproxima asintóticamente, para $t \to \infty$, al perfil estacionario $\tilde{v}_e(\vec{r}) \approx A_{1,e} \cdot u_1(\vec{r})$. Si $v(0,\vec{r}) < \tilde{v}_u(\vec{r})$, $v(t,\vec{r})$ tiende a cero en todos los puntos de la región Ω: la excitación fracasa.
A medida que Δ se aproxima a cero desde valores positivos, las amplitudes umbral y de estado excitado se aproximan, hasta que, para $\Delta = 0$ coinciden. Cuando Δ se hace negativo desaparece el umbral y el sincicio ya no puede ser excitado.
Supongamos que los parámetros de la membrana y la constante de espacio del sincicio permanecen invariantes y que para valores lo suficientemente próximos a cero de μ_1^2, el discriminante es positivo. Entonces **existe un valor critico** $\mu_{1,c}$ tal que Δ se anula si $\mu_1 = \mu_{1,c}$, y se hace negativo cuando $\mu_1 > \mu_{1,c}$.
De (31) se deprende que:

$$\mu_{1,c} = \sqrt{\frac{1}{\lambda_M^2} \cdot \left(\frac{b^2 \cdot \theta_{111}^2 \cdot \theta_{11111}}{4 \cdot c^2} \right) - 1} \tag{33}$$

Los valores propios del problema $-\nabla^2 u_n = \mu_n^2 \cdot u_n$ en Ω, con condiciones homogéneas de Dirichlet sobre $\partial\Omega$, dependen solo de la región Ω.

Si Ω es una esfera de radio r_0 los valores propios son $\mu_n = \dfrac{n \cdot \pi}{r_0}$ y las funciones propias verifican [17] [18]: $r \cdot u_n(r) = \sin\left(\dfrac{n \cdot \pi \cdot r}{r_0}\right)$

Si Ω es un paralelepípedo rectangular de lados $2 \cdot a$, $2 \cdot b$ y $2 \cdot c$ los valores propios son $\mu_{l,m,n}^2 = \dfrac{\pi^2}{4} \cdot \left(\dfrac{l^2}{a^2} + \dfrac{m^2}{b^2} + \dfrac{n^2}{c^2} \right)$ mientras que las funciones propias son [17] [18]: $u_{l,m,n}(x,y,z) = \sin\left(\dfrac{l \cdot \pi \cdot x}{2 \cdot a}\right) \cdot \sin\left(\dfrac{m \cdot \pi \cdot x}{2 \cdot b}\right) \cdot \sin\left(\dfrac{n \cdot \pi \cdot x}{2 \cdot c}\right)$

Si Ω es un elipsoide, el problema se puede resolver en términos de funciones de Lamé separando variables mediante coordenadas elípticas. Si Ω es un cilindro aparecen productos de funciones de Bessel y trigonométricas, cuando se utilizan coordenadas cilíndricas para separar variables. Pero en general, para una región de forma arbitraria no es posible reducir el problema a uno que involucre algunas de las funciones clásicas de la física-matemática. No obstante, es posible acotar inferior y superiormente los valores propios recurriendo a regiones para las cuales el problema posee una solución analítica conocida, sobre la base que suministra

un teorema que aparece expuesto en las referencias [22] y [25]. En suma, ocurre lo siguiente. Supongamos una familia de regiones $\Omega(\varepsilon)$, donde ε es un parámetro real (o un conjunto de tales parámetros). Supongamos que resolvemos el problema $-\nabla^2 u(\vec{r}) = \mu^2 \cdot u(\vec{r})$ sobre $\Omega(\varepsilon)$ con la restricción $u(\vec{r}) = 0$ para todo $\vec{r} \in \partial\Omega(\varepsilon)$, obteniendo un conjunto de funciones propias $u_n(\vec{r};\varepsilon)$ y de valores propios correspondientes $\mu_n^{\,2}(\varepsilon)$.

Si las dimensiones de las regiones dependen en forma regular del parámetro ε, lo mismo ocurre con los valores propios $\mu_n^{\,2}(\varepsilon)$ [22].

Entonces es posible demostrar que si $\Omega(\varepsilon_1) \subset \Omega(\varepsilon) \subset \Omega(\varepsilon_2)$, donde la inclusión es en sentido estricto, los valores propios correspondientes al mismo índice n (o índice múltiple l,m,n) verifican la desigualdad estricta $\mu_n^{\,2}(\varepsilon_1) > \mu_n^{\,2}(\varepsilon) > \mu_n^{\,2}(\varepsilon_2)$.

Por ejemplo, si $\Omega(\varepsilon)$ es un elipsoide de semiejes a, b y c podemos tomar como región $\Omega(\varepsilon_1)$ el paralelepípedo rectangular con el mismo centro y lados $\frac{2\cdot a}{\sqrt{3}}$, $\frac{2\cdot b}{\sqrt{3}}$ y $\frac{2\cdot c}{\sqrt{3}}$; y como región $\Omega(\varepsilon_2)$ el paralelepípedo rectangular análogo pero con lados $2\cdot a$, $2\cdot b$ y $2\cdot c$. Entonces el valor propio $\mu_{l,m,n}(\varepsilon)$ del problema planteado sobre el elipsoide verifica $\mu_{l,m,n}^{\,2}(\varepsilon_2) < \mu_{l,m,n}^{\,2}(\varepsilon) < \mu_{l,m,n}^{\,2}(\varepsilon_1)$, es decir:

$$\frac{\pi^2}{4}\cdot\left(\frac{l^2}{a^2}+\frac{m^2}{b^2}+\frac{n^2}{c^2}\right) < \mu_{l,m,n}^{\,2}(\varepsilon) < \frac{3\cdot\pi^2}{4}\cdot\left(\frac{l^2}{a^2}+\frac{m^2}{b^2}+\frac{n^2}{c^2}\right)$$

Como los índices son enteros positivos, el valor propio del modo dominante es $\mu_{1,1,1}^{\,2}(\varepsilon) = \mu_1^{\,2}(\varepsilon)$ y queda acotado inferiormente por $\frac{\pi^2}{4}\cdot\left(\frac{1}{a^2}+\frac{1}{b^2}+\frac{1}{c^2}\right)$ y superiormente por $\frac{3\cdot\pi^2}{4}\cdot\left(\frac{1}{a^2}+\frac{1}{b^2}+\frac{1}{c^2}\right)$.

Con suficiente aproximación para los propósitos de este trabajo:

$$\mu_1^{\,2} = \frac{5\cdot\pi^2}{8}\cdot\left(\frac{1}{a^2}+\frac{1}{b^2}+\frac{1}{c^2}\right) \qquad (34)$$

Para que una polarización inicial de las membranas del elipsoide pueda originar una excitación del sincicio, $\mu_{1,1,1}^2$ debe ser menor que $\mu_{1,c}^2$. Como consecuencia las dimensiones del elipsoide deben verificar la relación:

$$\frac{1}{a^2}+\frac{1}{b^2}+\frac{1}{c^2}<\frac{8\cdot\mu_{1,c}^2}{5\cdot\pi^2} \tag{35}$$

Consideremos ahora un caso más interesante desde el punto de vista de la cardio-estimulación por medio de marcapasos, en cual la región R ocupada por el sincicio es acotada y la polarización alcanza a su frontera ∂R. Una vez finalizado el pulso estimulador, la frontera $\partial\Omega$ de la región Ω ocupada por la polarización resultante se puede dividir en dos partes. Una de ellas, $\partial\Omega\cap\partial R$ se encuentra en la superficie que separa el bidominio cardíaco del espacio extra-miocárdico. La otra, $\partial\Omega-(\partial\Omega\cap\partial R)$se encuentra en el interior del bidominio cardíaco.

La solución aproximada $\tilde{v}(t,\vec{r})=\sum_{n=1}^{M}A_n(t)\cdot u_n(\vec{r})$ se determina aplicando un método de Galerkin, igual que antes. Pero las funciones propias $u_n(\vec{r})$ que aparecen en este ansatz son las soluciones del problema $-\nabla^2 u=\mu^2\cdot u$ en Ω con condiciones homogéneas mixtas de Dirichlet y de Neumann en la frontera $\partial\Omega$:

$u(\vec{r})=0$ sobre $\partial\Omega-(\partial\Omega\cap\partial R)$ (Dirichlet) y $\frac{\partial}{\partial n}u(\vec{r})=0$ sobre $\partial\Omega\cap\partial R$ (Neumann).

La condición homogénea de Neumann se obtiene a partir de la condición en la frontera (24 a) para una densidad de corriente eléctrica nula en el medio azul.

Las ecuaciones (27) de evolución de las amplitudes de modo se aplican también en este caso, pero con los valores propios correspondientes al problema mixto.

Si R fuera, en coordenadas cartesianas otrogonales, el hemi-espacio $z\leq 0$, su frontera ∂R sería el plano $z=0$. Supongamos que la región Ω es un hemi-elipsoide cuya superficie frontera $\partial\Omega$ viene dada por $\frac{x^2}{a^2}+\frac{y^2}{b^2}+\frac{z^2}{c^2}=1$ para $z<0$ y $\frac{x^2}{a^2}+\frac{y^2}{b^2}\leq 1$ para $z=0$. En este caso, por simetría, los valores propios son los mismos valores propios para la región $\frac{x^2}{a^2}+\frac{y^2}{b^2}+\frac{z^2}{c^2}\leq 1$ interior al elipsoide completo, contenido en el sincicio no acotado que estudiamos antes. Las funciones propias también son las mismas, con su dominio restringido al hemi-elipsoide. También se mantiene la desigualdad (34) como condición para que una

polarización inicial de las membranas del hemi-elipsoide pueda originar una excitación en el hemi-espacio ocupado por el sincicio.
El valor crítico $\mu_{1,c}^2$ para el hemi-elipsoide es el mismo valor crítico para el elipsoide correspondiente, pero el volumen de uno es la mitad del volumen del otro.
Convengamos en denominar **región crítica** Ω_c a una región tal que una despolarización en una región estrictamente incluida en Ω_c no puede producir la excitación del tejido, mientras que una despolarización en una región en cual Ω_c está estrictamente incluida, puede producir excitación. El valor propio μ_1^2 correspondiente a una región crítica es el valor crítico $\mu_{1,c}^2$ dado por la fórmula (33). En esa fórmula los coeficientes θ dependen de la región Ω_c a través de las funciones propias que aparecen en las integrales de volumen (28) y (29).
Para cada región de influencia despolarizada por acción de un foco ectópico o de un electrodo externo, que incluya estrictamente a una Ω_c, hay un **estado umbral** del sincicio excitable $\tilde{v}_u(\vec{r}) \approx A_{1,u} \cdot u_1(\vec{r})$.
Hay muchas regiones de influencia en esas condiciones, y a cada una le corresponde un patrón espacial umbral de despolarización de las membranas excitables. Por tanto **no hay un único estado umbral**, sino una **familia de estados umbral**.
Por último, el concepto de región crítica puede aplicarse para interpretar un hallazgo experimental de Lindemans: la **región liminal**. Para generar un potencial de acción capaz de propagarse es necesario despolarizar por encima del umbral uniforme de membrana un volumen o masa crítica de células cardíacas [16].

(3.2) Estimación de la forma y dimensiones de la región de influencia de un electrodo de marcapaso sobre el miocardio.

Consideremos, para concretar un electrodo bipolar situado a cierta distancia del miocardio. El músculo cardíaco se representa por un sincicio homogéneo e isótropo que ocupa en hemi-espacio $z \geq 0$.
La Figura 2 muestra el electrodo bipolar con el cátodo proximal al tejido miocárdico. El miocardio excitable se representa por un hemi-espacio ocupado por el medio rojo (las membranas excitables) superpuesto con el medio azul (el conductor de volumen equivalente al tejido cardíaco).
Se observa un anillo anódico distal respecto del bidominio, y un hemi-esferoide que simboliza la región de influencia del electrodo bipolar sobre el miocardio. Se representan algunas líneas de corriente. Todas ellas que salen del anillo anódico para terminar en el cátodo.

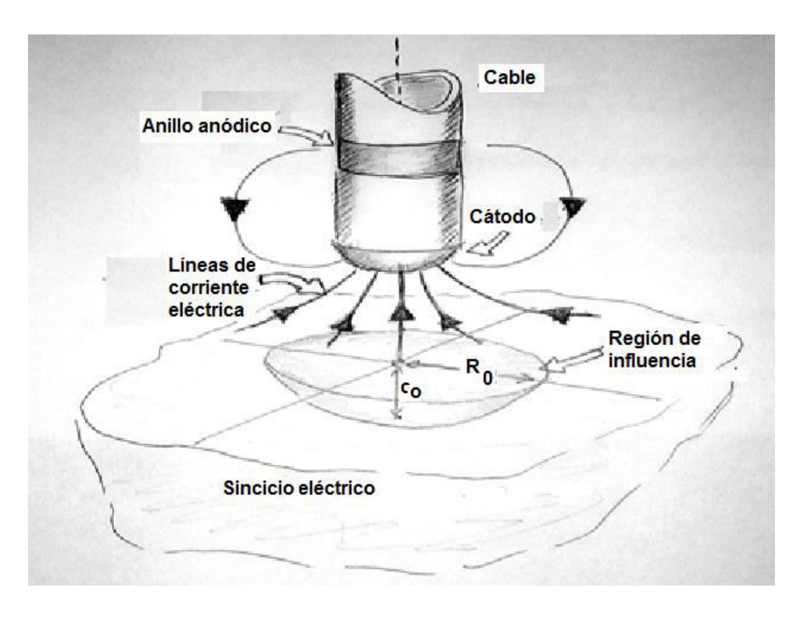


Figura 2. Región de influencia de un electrodo de marcapaso sobre un sincicio eléctrico homogéneo e isótropo: un hemi-esferoide de radio R_0 y semieje vertical c_0 .

El campo de corrientes eléctricas producido por el electrodo se acopla con la ecuación (21) que describe la polarización de las membranas excitables, a través de las condiciones en la frontera (24 a) y (24 b). En la frontera $z = 0$ del hemi-espacio la componente normal de la densidad de corriente eléctrica en el conductor de volumen se puede representar así:

$$\vec{n} \bullet \vec{J} = \vec{n} \bullet \vec{J}_0 = F(\rho) \cdot i(t) \tag{36}$$

Debido a la simetría asumida para el campo de corrientes producido por el electrodo bipolar, el factor geométrico $F(\rho)$ depende solamente de la distancia ρ del punto considerado del plano $z = 0$ al origen de este plano. Debido a que los campos se pueden considerar cuasi-estacionarios, la corriente eléctrica global introducida a través de electrodo aparece como un factor en (36). Entonces, de las ecuaciones (24) se obtiene:

$$\frac{\partial v}{\partial n} = \frac{1}{\mathrm{f_e} \cdot G_e} \cdot \left(\vec{n} \bullet \vec{J}_0\right) \propto F(\rho) \cdot i(t) \tag{37}$$

La Figura 3 muestra un esquema cualitativo del factor geométrico. La función $y = F(\rho)$ es simétrica y disminuye aproximándose a 0, sin cambiar de signo, a medida que la distancia del punto considerado al origen tiende a infinito.

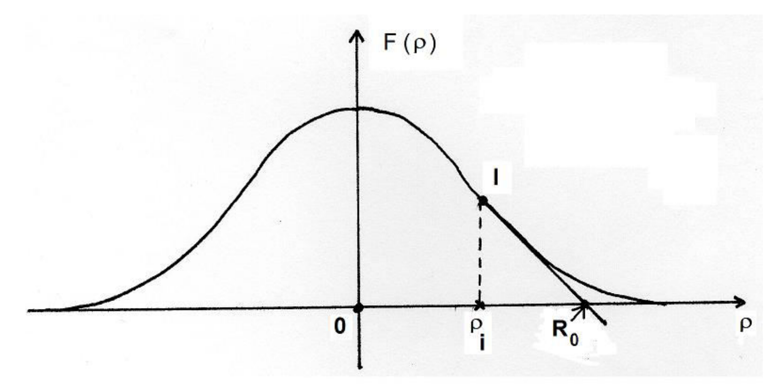


Figura 3. Esquema de la dependencia radial de la componente de la densidad de corriente paralela al eje z en la superficie z=0 del sincicio.

Es posible proceder como se hizo en las referencias [29] y [30] para el caso de una fibra excitable, introduciendo ahora un alcance radial de la despolarización debida al electrodo. A partir de la intersección de la recta tangente a la curva $y = F(\rho)$ en el punto de inflexión I de abscisa ρ_i, con el eje de abscisas (ver la Figura 3) se puede definir un radio R_0 a partir del cual convenimos en despreciar el efecto del electrodo sobre las membranas del sincicio eléctrico:

$$R_0 \approx \rho_i + \frac{|F(\rho_i)|}{\left|\frac{dF}{d\rho}(\rho_i)\right|} \tag{38}$$

El radio (38) es el radio del esferoide de influencia del electrodo. Por ejemplo, si el electrodo fuera un cátodo puntual, situado sobre el eje z a una distancia z_0 del sincicio, y con el ánodo en el infinito: $F(\rho) = \frac{z_0}{4\pi\,(\rho^2 + z_0^2)^{3/2}}$ Para este caso $\rho = \rho_i = \frac{z_0}{2}$. El radio del esferoide $R_0 \approx \rho_i + \frac{F(\rho_i)}{\left|\frac{dF}{d\rho}(\rho_i)\right|} \approx \frac{4}{3} \cdot z_0$ es proporcional a la distancia del electrodo al tejido excitable.

Asumiendo que la región de influencia es un esferoide, solo resta estimar el semi-eje c_0 para definir sus dimensiones.

Teniendo en cuenta la simetría, la ecuación (21) se puede re-escribir así, empleando coordenadas cilíndricas ρ, z:

$$\tau_M \frac{\partial v}{\partial t} + v - b v^2 + c v^3 = \lambda_M{}^2 \cdot \left(\frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho \frac{\partial v}{\partial \rho}) + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right) \tag{39}$$

Supongamos que $v(0, \rho, z) = 0$ (es decir, el estado inicial de las membranas del medio rojo es el estado de reposo). Entonces, teniendo en cuenta el radio del esferoide de influencia, cuando el electrodo comienza a actuar a partir del instante inicial, podemos suponer que el potencial de membrana se anula para $\rho = R_0$: $v(t, R_0, z) = 0$ para todo $t \geq 0$ y todo $z \geq 0$.

Buscamos una solución de la forma:

$$v(t, \rho, z) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n(t, z)\, v_n(\rho) \tag{40}$$

Las funciones propias $v_n(\rho)$ son solución del problema de Sturm-Louville:

$$-\frac{1}{\rho}\frac{d}{d\rho}(\rho \frac{d v_n}{d\rho}(\rho)) = \omega_n{}^2\, v_n(\rho) \quad (41) \qquad v_n(R_0) = 0 \quad (42)$$

Las soluciones se pueden expresar así: $$v_n(\rho) = C_n\, J_0(\omega_n \rho) \tag{43}$$

$J_0(\zeta)$ es la function de Bessel de primera especie y orden cero [17] [18].

Como $v_n(R_0) = 0$, a partir de (43) se deduce: $$\omega_n = \frac{\alpha_n}{R_0} \tag{44}$$

Aquí $\alpha_1 < \alpha_2 < \alpha_3 < \ldots$ simbolizan los ceros de esta función de Bessel.

Los cuadrados de los primeros tres ceros de las funciones de Bessel son: $\alpha_1{}^2 \approx 5.7830$ $\alpha_2{}^2 \approx 30.4715$ $\alpha_3{}^2 \approx 74.8865$

Debido a la hipótesis según la cual el primer modo es el dominante, cabe esperar entonces que la máxima profundidad de penetración se asocie a la función propia de orden más bajo $v_1(\rho)$. Además cabe suponer que se alcanza cuando la polarización de las membranas corresponde a un estado estacionario sub-umbral, debido a un escalón de corriente polarizante aplicado por el electrodo bipolar.

Sustituyendo la solución tentativa (ansatz) estacionaria $A_{1\infty}(z) \cdot v_1(\rho)$ en la ecuación (39) y tomando la aproximación lineal a la expresión resultante, obtenemos la siguiente ecuación aproximada para $A_{1\infty}(z)$:

$$\frac{d^2}{d z^2} A_{1\infty}(z) = \frac{(1 + \lambda_M{}^2 \omega_1{}^2)}{\lambda_M{}^2} A_{1\infty}(z) \tag{45}$$

La solución con significado físico de esta ecuación debe tender a cero cuando $z \to -\infty$, por lo cual $A_{1\infty}(z) = A_{1\infty}(0)\, e^{\frac{z}{L_z}}$.

Por definición:
$$L_z = \frac{\lambda_M}{\sqrt{1+\lambda_M^{\ 2}\,\omega_1^{\ 2}}} \qquad (46)$$

De (44) se desprende que:
$$\omega_1^{\ 2} = \frac{\alpha_1^{\ 2}}{R_0^{\ 2}} = \frac{5.7830}{R_0^{\ 2}} \qquad (47)$$

El parámetro L_z se puede tomar como una medida de la profundidad máxima de penetración de la polarización de las membranas excitables del sincicio (es decir, en el medio rojo), es decir, como una medida de la profundidad de influencia del electrodo. Teniendo este último en cuenta, introducimos la siguiente longitud para el semieje:
$$c_0 = \beta\ L_z \qquad (48)$$

En (48), β es un factor de proporcionalidad que en primera aproximación puede tomarse igual a la unidad.

La Figura 4 muestra en forma cualitativa L_z/λ_M como función de R_0/λ_M.

A medida que el radio de influencia crece, L_z aumenta aproximándose a λ_M.

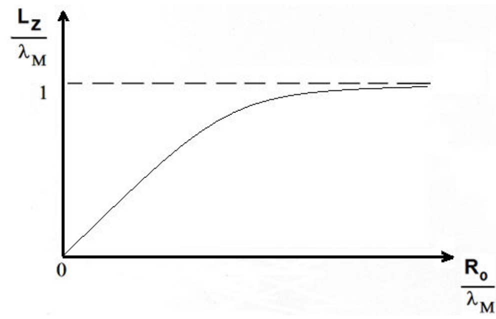


Figura 4. Esquema de la relación entre la profundidad de influencia de un electrodo en función del radio de influencia sobre la frontera plana del sincicio eléctrico.

La fórmula (34) para el valor propio del modo dominante se reduce, para el caso de un hemi-esferoide de influencia a: $\mu_1^{\,2} = \frac{5\cdot\pi^2}{8}\cdot\left(\frac{2}{R_0^{\ 2}} + \frac{1}{c^2}\right)$

Teniendo en cuenta (46), (47) y (48):
$$\mu_1^{\,2} = \frac{5\cdot\pi^2}{8}\cdot\left(\frac{2}{R_0^{\ 2}} + \frac{1}{\beta^2}\left(\frac{1}{\lambda_M^{\ 2}} + \frac{5.7830}{R_0^{\ 2}}\right)\right) \qquad (49)$$

Entonces la condición (35), que debe verificar una región de influencia para incluir estrictamente a una región crítica, y por tanto para que el tejido pueda ser excitado, se reduce a:

$$\frac{2}{R_0^{\ 2}}+\frac{1}{\beta^2}\left(\frac{1}{\lambda_M^{\ 2}}+\frac{5.7830}{\mathrm{R}_0^{\ 2}}\right)<\frac{8\cdot\mu_{1,c}^{\ 2}}{5\cdot\pi^2} \qquad (50)$$

Esta desigualdad define un radio de influencia crítico $R_{0,c}$ por debajo del cual la excitación de las membranas no va a ser posible.

(4) Deducción de fórmulas analíticas correspondientes a las curvas intensidad-duración para la estimulación catódica de cierre.

En (3.1) hallamos las ecuaciones de evolución en el espacio de las amplitudes de modo para un sincicio que se supuso era no acotado. En esta parte extenderemos ese análisis al caso de un sincicio homogéneo e isótropo acotado por una frontera que lo separa del espacio extra-miocárdico, espacio donde se encuentra el electrodo estimulador (por ejemplo, como el que muestra la Figura 2). Igual que en (3.1), representamos la región de influencia del electrodo mediante el símbolo por Ω y su frontera mediante $\partial\Omega$. Esta frontera se puede dividir en dos superficies regulares: $\partial\Omega_1$ que se encuentra en el interior del tejido miocárdico (la superficie curva del hemi-esferoide) y $\partial\,\Omega_2$ que se encuentra en la frontera entre el miocardio y el espacio extra-miocárdico (la superficie circular del hemi-esferoide). En los puntos de $\partial\Omega_1$ asumimos que $v(t,\vec{r})=0$.

Como suponemos que los campos de corriente son cuasi-estacionarios, la densidad de corriente en el medio azul del bidominio se puede escribir así, introduciendo un campo vectorial $\vec{\mathrm{F}}(\vec{\mathrm{r}})$ que describe la distribución espacial de la corriente eléctrica global $\mathrm{i(t)}$:

$$\vec{\mathrm{J}}(\mathrm{t},\vec{\mathrm{r}})=\mathrm{i(t)}\cdot\vec{\mathrm{F}}(\vec{\mathrm{r}}) \qquad (51)$$

De la condición en la frontera del sincicio (24a) y de la ecuación (51) resulta:

$$\frac{\partial\ v(t,\vec{r})}{\partial\ \mathrm{n}}=\mathrm{i}(\mathrm{t})\cdot\frac{\vec{n}\bullet\vec{F}(\vec{r})}{\mathrm{f_e\ G_e}} \qquad (52)$$

Una vez que el pulso estimulador ha finalizado, de (52) se desprende que $\dfrac{\partial\ v(t,\vec{r})}{\partial\ \mathrm{n}}=0$ sobre $\partial\,\Omega_2$. Para obtener las ecuaciones de evolución en términos de las amplitudes de modo, utilizamos nuevamente el ansatz $\tilde{v}(t,\vec{r})=\sum_{n=1}^{M}A_n(t)\cdot u_n(\vec{r})$, pero ahora supondremos que las funciones $u_n(\vec{r})$ del

operador verifican una condición homogénea de Dirichlet sobre $\partial\Omega_1$ y una condición homogéneas de Neumann sobre $\partial\Omega_2$. Teniendo en cuenta que las funciones propias se encuentran normalizadas y son otrogonales y la identidad de Green $\int_\Omega f\ \nabla^2 g\, dV = \int_\Omega g\, \nabla^2 f\, dV + \int_{\partial\Omega} f \frac{\partial g}{\partial n} dS - \int_{\partial\Omega} g \frac{\partial f}{\partial n} dS$, sustituimos el ansatz en la ecuación (21) y luego de varias transformaciones, obtenemos el siguiente sistema no lineal y no homogéneo de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\tau_M \cdot \frac{dA_n}{dt} = -(1+\lambda_M^{\ 2}\cdot\mu_n^{\ 2})\cdot A_n + b\cdot\sum_{p,q=1}^{M}\theta_{npq}\cdot A_p\cdot A_q - c\cdot\sum_{p,q,r=1}^{M}\theta_{npqr}\cdot A_p\cdot A_q\cdot A_r + \lambda_M^2\cdot f_n\cdot i(t) \quad (53)$$

El término fuente viene dado por:
$$f_n\cdot i(t) = \int_{\partial\Omega_2} u_n\cdot\frac{\partial\, v(t,\vec{r})}{\partial n}\cdot dS \quad (54)$$

La magnitud del coeficiente f_n mide la intensidad de la perturbación que produce el electrodo estimulador sobre la enésima amplitud de modo. De (52) y (54) se obtiene una fórmula que permite calcular f_n:

$$f_n = \frac{1}{f_e\cdot G_e}\int_{\partial\Omega_2} u_n(\vec{r})\cdot\left(\vec{n}\bullet\vec{F}(\vec{r})\right)\cdot dS \quad (55)$$

Si la superficie del cátodo es convexa, o si se halla lo bastante alejado del miocardio como para que las líneas de corriente se abran al aproximarse a la superficie del sincicio, cabe esperar que la amplitud del primer modo sea dominante [25]. Desacoplándola como se hizo en (3.1) se obtiene:

$$\tau_M\cdot\frac{dA_1}{dt} = -(1+\lambda_M^{\ 2}\cdot\mu_1^{\ 2})\cdot A_1 + b\cdot\theta_{111}\cdot A_1^{\ 2} - c\cdot\theta_{1111}\cdot A_1^{\ 3} + \lambda_M^{\ 2}\cdot f_1\cdot i(t) \quad (56)$$

Cuando finaliza el pulso catódico se anula el término forzante y la dinámica de la amplitud del modo dominante satisface la ecuación (30), cuyas propiedades fueron estudiadas en (3.1). Linealizando (56) en el conjunto de decaimiento, donde $A_1(t) < A_{1,u}$ se obtiene:

$$\frac{dA_1}{dt} \approx -\frac{1}{t_s}\cdot A_1 + \frac{\lambda_M^2}{\tau_M}\cdot f_1\cdot i(t) \quad (57)$$

En esta ecuación aparece una **constante de tiempo**: $$t_s = \frac{\tau_M}{1+\lambda_M^{\ 2}\cdot\mu_1^{\ 2}} \quad (58)$$

Integrando entre $t=0$ y $t=d$ (la duración del pulso catódico), y suponiendo que las membranas excitables parten del estado de reposo $A_1(0)=0$, se deduce la siguiente fórmula para la amplitud del modo dominante:

$$\mathrm{A}_1(d)=\int_0^d G(d-t)\cdot i(t)\cdot dt \quad (59) \qquad \text{con} \qquad G(t)=\frac{\lambda_{\mathrm{M}}^2}{\tau_{\mathrm{M}}}\cdot f_1\cdot \exp\left[-\frac{t}{t_s}\right] \quad (60)$$

De acuerdo con lo visto en (3.1) un pulso de duración d será umbral siempre y cuando $\mathrm{A}_1(d)=A_{1,u}$. Aplicando esta última condición a un pulso rectangular umbral de amplitud $\mathrm{I_u}(d)$ se obtiene la **fórmula de Lapicque-Hill-Blair** para el miocardio:

$$\mathrm{I_u}(d)=\frac{\mathrm{I_{u,R}}}{1-\exp\left[-\dfrac{d}{t_s}\right]} \quad (61)$$

La **reobase de corriente** verifica:

$$\mathrm{I_{u,R}}=\frac{(1+\lambda_{\mathrm{M}}^2\,\mu_1^2)\cdot A_{1,u}}{\lambda_{\mathrm{M}}^2\cdot f_1} \quad (62)$$

De (49) y (58), con $\beta=1$ se deduce la siguiente expresión de la constante de tiempo:

$$t_s=\frac{\tau_M}{\mathrm{a}+\mathrm{b}\cdot\left(\dfrac{\lambda_M}{r_0+e}\right)^2}$$

(63)

Para deducir la fórmula (63) se utilizó la fórmula $R_0=\gamma\cdot(r_0+e)$ para estimar el radio de influencia R_0 debido a un cátodo convexo proximal al tejido miocárdico. Ese radio resulta proporcional a la suma de un radio representativo del electrodo r_0 (el denominado radio equivalente [25] [27]) con el espesor e del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio.

Durante el proceso inflamatorio que se produce en el miocardio adyacente al electrodo, desencadenado por la implantación del electrodo, se forma un casquete de tejidos no excitables de conductividad eléctrica y espesor variables.

El espesor de e este casquete reactivo primero crece y luego decrece hasta alcanzar un espesor estable. Comparado con la conductividad eléctrica del miocardio próximo al electrodo, la conductividad del casquete también aumenta en la primera etapa de la reacción inflamatoria, y luego disminuye cuando se forma la red de fibrina. El factor de proporcionalidad γ varía próximo a 4/3 para un cátodo con el ánodo en el infinito, aumentando durante la primera fase de la reacción inflamatoria y disminuyendo luego. Ese mismo factor varía en forma análoga próximo a un valor algo mayor en el caso de un electrodo bipolar. Los parámetros sin dimensiones a y b toman valores próximos a 6 y 38, respectivamente.

De (58) y (62), para $\beta = 1$ y teniendo en cuenta que $f_1 \propto 1/R_0^2$, se obtiene para la reobase:

$$I_{u,R} \propto \left((r_0 + e)^2 + 3{,}8 \cdot \lambda_M^2\right) \cdot A_{1,u}(r_0 + e) \qquad (64)$$

(5) Discusión y Conclusiones

-El congelamiento de la variable de activación en el caso de las membranas excitables del miocardio contráctil ventricular y auricular, para el estudio de los umbrales de excitación catódica de cierre es una hipótesis menos restrictiva que cuando se aplica a las membranas del nervio. Luego de una pequeña recuperación al final del frente del potencial de acción, aparece la meseta de despolarización que se mantiene durante al menos varias decenas de milisegundos, o sea un orden de magnitud por encima de la duración de los pulsos catódicos de los marcapasos implantables comunes [2] [19].

-La excitación anódica de apertura y la excitación catódica de apertura, que se observan en el caso del miocardio [6], no pueden ser estudiadas con el modelo de sincicio homogéneo e isótropo construido en esta primera parte. No basta con añadir una variable de recuperación al modelo de membrana, como se hizo para el análisis modal del umbral de excitación de fibras nerviosas en la referencia [30].

-La fórmula (63) para la constante de tiempo de la curva intensidad-duración por excitación catódica de cierre explica la mayor parte de los resultados experimentales disponibles, y predice algunos resultados nuevos que tendrían que ser contrastados contra los datos obtenidos en experimentos específicos [25] [26]. Puede utilizarse durante el proceso de diseño de electrodos destinados a la cardioestimulación eléctrica crónica.

- Si $z_0 = r_0 + e$ no es demasiado pequeño, entonces, como sugiere la Figura 1, la amplitud umbral varía poco con z_0. En ese caso la relación (64) predice que la reobase aumenta aproximadamente como el cuadrado de z_0, pero de tal forma que el valor extrapolado de la reobase para $z_0 \downarrow 0$ no es nulo. Estos resultados coinciden con lo que se obtiene a partir de los datos experimentales disponibles [3] [20] [24] [25].

-En la segunda parte de este trabajo consideraremos cómo se modifica las expresiones para t_s y para $I_{u,R}$ cuando se tiene en cuenta la anisotropía del miocardio.

-La fórmula (59) para la evolución temporal de la amplitud del modo dominante junto con la condición de umbral $A_1(d) = A_{1,u}$ no son otra cosa que una concreción, para el miocardio considerado como un bidominio, de la teoría clásica de la

excitación debida a Blair [25]. Pero a diferencia de lo que acontece con la teoría fenomenológica de Blair, la reobase y la constante de tiempo se obtuvieron aquí, a través de las fórmulas (58) y (62), como funciones bien definidas de parámetros electrofisiológicos y geométricos del sistema electrodo-miocardio. En la segunda parte se verá cómo todo esto puede extenderse para tener en cuenta la anisotropía y no uniformidad del miocardio.
-El resultado obtenido para las regiones críticas elipsoidales sugiere la siguiente conjetura: el tejido excitable es más vulnerable frente a un foco ectópico que despolariza las membranas de un sincicio acotado en una región adyacente a la frontera, que frente a un foco ectópico de la misma intensidad que despolariza las membranas en una región alejada de la frontera de igual volumen. En la segunda parte estudiaremos el efecto de la anisotropía desigual y la no uniformidad del miocardio sobre la forma y dimensiones de las regiones críticas, retomando luego la vulnerabilidad del miocardio respecto de posibles focos ectópicos.
-El análisis modal no lineal se pudo llevar a cabo debido a la introducción del concepto de región de influencia de un electrodo externo sobre el miocardio. Una consecuencia del análisis modal es el concepto de familia de estados umbral.
Para un mismo corazón, en un mismo estado fisiológico o fisiopatológico, la familia de estados umbral que se aplique depende de la forma, dimensiones y distancia del electrodo al miocardio. Desde este punto de vista puede distinguirse un concepto global del umbral de excitabilidad del miocardio de un concepto local de ese umbral. El umbral global depende del sistema electrodo-miocardio considerado como un todo (incluyendo el estado del casquete de tejidos no excitables interpuesto) y se determina a través de las curvas intensidad-duración obtenidas al implantar el electrodo o ya en una fase crónica de la estimulación [7] [8] [23].
El umbral local es el que se puede determinar a través de esas mismas curvas, pero obtenidas (por ejemplo) a partir de experimentos de patch-clamp con trozos de membrana uniformemente polarizados [32].

(6) Referencias bibliográficas

[1] R. Aliev y A. Panfilov, “A simple two-variable model of cardiac excitation”, *Chaos Solitons and Fractals*, Vol. 7, Nº 3, pp 293-301, 1996.
[2]H. Antoni, “Electrical properties of the heart”, capítulo 5 en J. P. Reilly, “Applied Bioeletricity: from electrical stimulation to electropathology” New York: Springer-Verlag, 1998.
[3]A. Aubert y H. Ector (Eds), “Pacemaker leads”, Amsterdam: Elsevier, 1985.

[4]M. Denn, “Stability of reaction and transport processes”, Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1975.
[5]W. Eckhaus, “Studies in nonlinear stability theory”, Berlin: Springer, 1965.
[6] I. Efimov, M. Kroll y P. Tchou (Eds.) “Cardiac bioelectric therapy”, New York: Springer, 2009.
[7]O. Fiandra, R.Suárez Antola y otros “Estimulación endocárdica. Observaciones post implantación de electrodos permanentes”, *Revista Estimulación Cardíaca*, Vol. 2, No. 4, pp. 209-220, 1981.
[8]O. Fiandra y otros, “Marcapasos Cardíacos”, Montevideo: CCC, 1985.
[9]O. Fiandra, “The first pacemaker implant in America”, *PACE*, Vol.11, pp 1234-1238, 1988.
[10]M. Forde y P. Ridgely, “Implantable cardiac pacemakers”, en J. Bronzino (Ed), The Biomedical engineering handbook, volumen 2 (“Medical Devices and Systems”), 3ª Ed, Boca Raton: CRC, 2006.
[11]S.Furman, D.Hayes, and D.Holmes “A practice of cardiac pacing”, San Francisco: Futura, 1993.
[12]D. Griffel, “Applied functional analysis”, New York: Dover, 2002.
[13]C. Henriquez y W. Ying, “The bidomain model of cardiac tissue: from microscale to macroscale”, capítulo 5.1 en I. Efimov, M. Kroll y P. Tchou (Eds.) “Cardiac bioelectric therapy”, New York: Springer, 2009.
[14]D. Janks y B. Roth, “The bidomain theory of pacing”, capítulo 2.1 en I. Efimov, M. Kroll y P. Tchou (Eds.) “Cardiac bioelectric therapy”, New York: Springer, 2009.
[15]K. Jeffery, “Machines in our hearts”, Baltimore: JHU, 2001.
[16]F.Lindemans “Electrical stimulation of heart muscle”, Ph.D. Thesis, Uthretch: Elinkwijk, 1977.
[17]A. Polyanin y A. Manshirov, “Handbook of mathematics for engineers and scientists”, Boca Raton: CRC, 2007.
[18]L.Rade y B. Westergren, “Mathematics Handbook for Science and Engineering”, New York: Springer, 5ª Ed., 2004.
[19]J. P. Reilly, “Cardiac sensitivity to electrical stimulation”, capítulo 6 en J. P. Reilly, “Applied Bioelectricity: from electrical stimulation to electropathology” New York: Springer-Verlag, 1998.
[20]M. Schaldach y S. Furman (Eds), “Advances in pacemaker technology”, Berlin: Spinger, 1975.
[21] P. Slot y A. Hoekstra, “Modeling dynamic systems with cellular automata”, capítulo 21 en P. Fishwick (Ed) “Handbook of dynamic system modeling”, Boca Raton: CRC, 2007
[22]I. Stakgold y M. Holst, “Green’s functions and boundary value problems”, 3ª Ed, New York: Wiley, 2011.

[23] R. Suárez-Antola, “Fundamentos biomatemáticos de la cardio-estimulación eléctrica crónica”, capítulo 8 en O. Fiandra y otros, “Marcapasos Cardíacos”, Montevideo: CCC, 1985.
[24]R. Suárez-Antola, “*Fundamentos biofísicos para el estudio de la excitabilidad eléctrica y la propagación del potencial de acción en el miocardio*”, Tesis de maestría, PEDECIBA, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, inédita, 1991.
[25]R. Suárez-Antola “*Umbrales: Contribuciones al estudio de la excitación y la propagación de la actividad eléctrica en los tejidos biológicos estimulados por electrodos externos*”. Tesis de doctorado, PEDECIBA, UdelaR, Montevideo, Uruguay, inédita, 1994.
[26] R. Suárez-Ántola, “The time constants for cathodic make stimulation of electrical syncytia: an application to cardiac pacing”, *Proceedings of the 2006 Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4031-4034, 2006.
[27] R. Suárez Ántola, “Sensing bioelectric signals with concave electrodes: II. Experimental and analytical approaches to electrode design”, *Revista Iberoamericana de Sensores*, vol. 6, Nº 1, pp. 114-121, 2008.
[28]R. Suárez-Antola, “A nonlinear modal analysis of threshold dynamics for cardiac tissue excited by external electrodes”, *Proceedings of the Annual Meeting of the German Biophysical Society*, Göttingen (Alemania), Section III: Medical Biophysics, P 218, 2012.
[29] R. Suárez Ántola, “Análisis modal de la estimulación eléctrica y magnética de fibras nerviosas a partir de la ecuación del cable homogeneizada. Parte I: Una variable de estado”, Revista de la Sociedad Científica del Paraguay, Tercera Época, volumen 17, Nº 2, pp. 129-154, 2012.
[30]R. Suárez Ántola, “Análisis modal de la estimulación eléctrica y magnética de fibras nerviosas a partir de la ecuación del cable homogeneizada. Parte II: Dos variables de estado”, Revista de la Sociedad Científica del Paraguay, Tercera Época, volumen 18, Nº 1, pp. 17-46, 2013.
[31]L. Tung, “The generalized activating function”, capítulo 2.3 en I. Efimov, M. Kroll y P. Tchou (Eds.) “Cardiac bioelectric therapy”, New York: Springer, 2009.
[32]D. Zipes y J. Jalife (Eds), “Cardiac electrophysiology: from cell to bedside”, 6ª Ed. New York: Elsevier, 2013.

Rev. SCP Volumen 19 Nº 2 2014 pp. 135-168 ISSN 0379-9123

Modelo físico-matemático de la dinámica del umbral de estimulación eléctrica del miocardio mediante electrodos de marcapaso. Parte II: Sincicio eléctrico anisótropo y heterogéneo.

Roberto Suárez Ántola
Asesor Físico, Dirección General de Secretaría
Ministerio de Industria, Energía y Minería
Hervidero 2861- CP11800, Montevideo, Uruguay
robertosua@gmail.com

Resumen: Esta segunda parte comienza con la reformulación de la teoría de bidominio de la electrocardiología planteada en el trabajo previo. Se extiende el enfoque teórico-analítico mediante análisis modal no lineal para tener en cuenta la anisotropía desigual y la heterogeneidad del miocardio. Se tienen en cuenta las variables de recuperación de las membranas excitables del miocardio empleando un modelo matemático simplificado de la excitación. Se estudia nuevamente, justo hasta el umbral y teniendo en cuenta la anisotropía desigual, la dinámica del sistema electrodo-miocardio estimulado a través de electrodos de marcapaso. Se re-examina el concepto de **región de influencia** del electrodo de marcapaso sobre el miocardio anisótropo y se tiene en cuenta la función activante generalizada para construir la región de influencia. Luego se plantea un problema mixto, homogéneo de Dirichlet y no homogéneo de Neumann a partir de las ecuaciones no lineales del modelo de bidominio, de modo de describir el efecto polarizante del electrodo, incluyendo la aparición de ánodos y cátodos virtuales. Al igual que en la primera parte, se emplea un enfoque basado en el análisis modal no lineal para transformar las ecuaciones de campo en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales en las amplitudes de modo y el valor umbral de la perturbación que causa inestabilidad se estima empleando una versión modificada del método de Eckhaus. Para calcular las funciones y los valores propios del operador de Sturm-Louville que permite definir las amplitudes de modo se utiliza un espacio virtual (**alibi**) en el cual el miocardio ventricular puede representarse en forma aproximada mediante un modelo de sincicio eléctrico homogéneo e isótropo. Se identifican patrones espaciales de polarización de las membranas que corresponden a una **familia de estados umbral** en el espacio de estados construido a partir de las amplitudes de modo, en el marco del modelo generalizado y se obtienen las formas y los tamaños de las **regiones liminales** (que deben ser despolarizadas por encima del umbral uniforme de membrana para que pueda generarse un potencial de acción propagado) teniendo en cuenta la anisotropía del músculo cardíaco. Se analizan las estimulaciones catódica y anódica de cierre y de apertura. Se deducen fórmulas para las curvas intensidad-duración correspondientes a la estimulación catódica de cierre, incluyendo fórmulas analíticas para las constantes de tiempo (cronaxias) y reobases, en términos de parámetros geométricos y electroquímicos del electrodo, de la distancia entre el electrodo y el miocardio ventricular, de las propiedades eléctricas del conductor de volumen de los tejidos, y de la distribución local de los parámetros electrotónicos y de excitabilidad del músculo cardíaco. Se explican varios resultados experimentales, se confirman algunos de los resultados de las simulaciones digitales de la dinámica del umbral basados en la discretización de las ecuaciones de bidominio y se predicen algunos fenómenos nuevos.

Palabras clave: Modelos de bidominio del miocardio. Diseño de electrodos de marcapaso. Umbrales de excitabilidad. Anisotropía desigual. Heterogeneidad. Alibi. Análisis modal no lineal. Familias de estados umbral. Regiones liminales. Ánodos y cátodos virtuales. Estimulación catódica y anódica de cierre y apertura. Curvas intensidad-duración.

Rev. SCP Volumen 19 Nº 2 2014 pp. 135-168 ISSN 0379-9123

Abstract: This second part begins with the reformulation of bidomain theory of electrocardiology posed in the first part. The theoretical-analytical approach by means of nonlinear modal analysis is extended to take into account the unequal anisotropy of myocardium. Membrane recovery variables are taken into account employing a simplified mathematical model of excitation. The nonlinear dynamics of the electrode-myocardium system is studied just to threshold. The region of influence concept is re-examined and the generalized activating function is taking into account to construct the región of influence. A mixed homogeneous Dirichlet and nonhomogeneous Neumann boundary value problem is posed for the nonlinear partial differential equations of the bidomain model of electrocardiology. The polarizing effect of a pacemaker electrode is described, including virtual anodes and cathodes. Following the same general procedure implemented in the first part, the field equations are substituted by a system of nonlinear ordinary differential equations in the mode amplitudes. In order to ease the calculation of the eigenfunctions and the eigenvalues of a Sturm-Liouville operator thar allows the definitions of the mode amplitudes, a virtual space (**alibi**) is employed such that in this space the ventricular myocardium can be represented approximately by a homogeneous and isotropic syncytium. The threshold value of a perturbation that causes instability is estimated by a modified version of Eckhaus method. A whole **family of threshold space patterns of membrane polarization** is identified in the state space constructed from the modal amplitudes, in the framework of the generalized mathematical model. The sizes and shapes of **liminal regions** (that must be depolarized over threshold of uniform membrane excitation in order to start a propagated action potential) are obtained for an anisotropic and heterogenous syncytium. Analytical expressions for cardiac strength-duration curves are derived, including closed form formulae for time constants (or chronaxies) and rheobases for cathodic make excitation, in terms of geometric and electrochemical electrode parameters, electrode-myocardium distance, electric properties of the volume conductor of the tissues, and the local distribution of electrotonic and excitability parameters of myocardium. Several experimental results, related with the unequal anisotropy of myocardium, are thus explained (liminal regions and the behaviour of the parameters of S-D curves) and some new facts are predicted (related with liminal regions, the family of electrode-myocardium threshold states and the parameters of the S-D curves).

Key words: Bidomain models of the heart. Pacemaker electrodes design. Excitability thresholds. Unequal anisotropy. Heterogeneity. Alibi. Nonlinear modal analysis. Families of threshold states. Liminal regions. Cathodic and anodic make and brake stimulation. Strength-duration curves.

(1)Introducción

Como se dijo en la primera parte [20], el propósito principal de esta serie de trabajos es contribuir a una mejor comprensión de los problemas del umbral de estimulación eléctrica del miocardio, utilizando electrodos de marcapaso, a partir del análisis de un modelo matemático de la interacción entre el electrodo y el corazón.

Los resultados de investigación aquí presentados desarrollan, amplían, corrigen y profundizan lo expuesto en la referencia [17]. El análisis se efectúa en el marco que brinda la teoría de sistemas [12] [13] [15].

En esta segunda parte, partiendo de la reformulación de los modelos de bidominio planteada en la primera parte, construimos un modelo matemático para analizar los fenómenos de umbral aplicable a un sincicio excitable no lineal, anisótropo y heterogéneo, con anisotropía desigual. La anisotropía desigual se refiere a la diferencia en el valor del cociente de conductividades paralela y perpendicular a la dirección local de las fibras miocárdicas:

en el dominio intracelular ese cociente vale aproximadamente 10 mientras que en el dominio extracelular vale aproximadamente 2.5 [2] [3] [13]. Esta diferencia significativa permite comprender algunos de los mecanismos que subyacen a los fenómenos del umbral de excitabilidad eléctrica del corazón, cuando la anisotropía desigual se considera junto con las características específicas de los canales iónicos en las membranas excitables del miocardio.

Una de las consecuencias más notables de la anisotropía desigual es la diferencia en el mecanismo de excitación anódica de apertura del miocardio respecto del mecanismo de excitación anódica de apertura de las fibras nerviosas y de los tejidos excitables que se pueden describir mediante un modelo de sincicio eléctrico isótropo como el considerado en la referencia [20]. Debido a las propiedades de los canales de las células cardíacas, la excitación anódica de apertura que se observa en la práctica de los marcapasos parece depende de la migración de los cátodos virtuales que se generan debido a la anisotropía desigual, y no de los efectos debidos exclusivamente a las variables de recuperación de los canales [3] [5] [6] [21].

En esta segunda parte, una vez construido un marco general para el análisis modal, algunas de las características de los procesos de excitación vinculadas con la anisotropía del miocardio se deducirán y se discutirán aplicando herramientas de análisis modal no lineal, en forma análoga a la empleada en las referencias [18] y [19] para fibras nerviosas y en las referencias [17] y [20] para miocardio. Para tener en cuenta el efecto de las variables de recuperación de los canales iónicos, se empleará una modificación del modelo de Aliev y Panfilov [1] para la unidad de membrana de las células miocárdicas excitables.

Asimismo, se considerarán, brevemente, algunas consecuencias de la heterogeneidad del tejido cardiaco.

(2) Reformulación de los modelos de bidominio para el análisis del sistema electrodo-miocardio.

Como se explicó en la referencia [20], para describir la polarización de las membranas excitables del miocardio debida a un campo de corrientes eléctricas producidas por un electrodo de marcapaso, es posible reformular las ecuaciones del modelo matemático de bidominio así:

$$\chi_M \cdot \left(C_M \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_{\mathrm{M}}(t,\vec{r}) + J_{\mathrm{ion}}\left(V_M, \vec{W}\right)\right) = \nabla \bullet \left(\tilde{C} \bullet \nabla V_M\right) + \nabla \bullet \left(\tilde{D} \bullet \vec{J}\right) \qquad (1\ a)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\vec{W} = \vec{F}\left(V_M, \vec{W}\right) \qquad (1\ b)$$

Aquí t representa el instante de tiempo, mientras que $\vec{r}$ representa el vector de posición en el espacio euclidiano tridimensional. Los vectores se representan con una fleche sobre el símbolo correspondiente. La barra ondulada sobre un símbolo representa un tensor (díada) y ∇ representa el operador gradiente. El punto grueso $\bullet$ representa un producto escalar de dos vectores, de un tensor (díada) con un vector, o de dos tensores. Como es de

uso común $\nabla \bullet (\ )$ representa el operador divergencia. El punto delgado $\cdot$ representa el producto de un escalar, un vector o una tensor por un número.
La densidad de corriente eléctrica $\vec{J}(t,\vec{r})$ en el conductor de volumen de los tejidos, que aparece en el último término del segundo miembro de la ecuación (1 a), se supone es conocida. El continuo de las membranas excitables se describe mediante las variables de estado distribuidas $\left(V_M(t,\vec{r}),\vec{W}(t,\vec{r})\right)$ siendo $V_M(t,\vec{r})$ el campo de voltajes a través de las membranas excitables y $\vec{W}(t,\vec{r})$ el campo vectorial cuyas componentes son las variables de activación y de recuperación de esas membranas. La evolución de dichas variables viene dada por la ecuación (1 b). El número de variables involucradas (según el paradigma actual, asociadas a los canales iónicos) y la expresión concreta para $\vec{F}(V_M,\vec{W})$ dependen del modelo de membrana utilizado, al igual que la expresión concreta para la densidad de corriente iónica a través de las membranas excitables, representada por $J_{\mathrm{ion}}(V_M,\vec{W})$. En las referencias [2], [3] y [22] se pueden hallar diferentes modelos matemáticos aplicables a la unidad de membrana de las células cardíacas.
Con C_M se representa la capacidad por unidad de área de membrana y con χ_M se representa el área de membranas excitables por unidad de volumen de bidominio.
Los tensores que aparecen en el primer y segundo término del miembro de la derecha de la ecuación (1 a) vienen dados por las fórmulas:

$$\tilde{C} = \mathrm{f_i} \cdot \tilde{G}_i \bullet \tilde{G}^{-1} \bullet \mathrm{f_e} \cdot \tilde{G}_e \qquad (1\ \mathrm{c}) \qquad\qquad \tilde{D} = \frac{1}{2} \cdot \tilde{G}^{-1} \bullet \left(\mathrm{f_e} \cdot \tilde{G}_e - \mathrm{f_i} \cdot \tilde{G}_i\right) \qquad (1\ \mathrm{d})$$

Los escalares $\mathrm{f_i}$ y $\mathrm{f_e}$ representan a las fracciones de volumen de los continuos intracelular y etracelular (intersticial) respectivamente. Como se asume que el volumen ocupado por las membranas excitables es despreciable, resulta que $\mathrm{f_i} + \mathrm{f_e} = 1$. Los tensores simétricos y definidos positivos $\tilde{G}_i$ y $\tilde{G}_e$ describen las propiedades de conductividad eléctrica de los continuos intracelular y extracelular, respectivamente. Por definición $\tilde{\mathrm{G}} = \mathrm{f_i} \cdot \tilde{G}_i + \mathrm{f_e} \cdot \tilde{G}_e$ es un tensor definido positive y simétrico que caracteriza las propiedades de conductividad eléctrica del tejido cardíaco (no obstante, ver la referencia [13] para una discusión de algunos aspectos delicados relacionados con el significado de este tensor) y $\tilde{\mathrm{G}}^{-1}$ es el correspondiente tensor inverso. De las formulas (1 c) y (1 d) se deduce que los tensores $\tilde{C}$ and $\tilde{D}$ son también simétricos y definidos positivos.
La **function activante generalizada** $\nabla \bullet \left(\tilde{D} \bullet \vec{J}\right)$ en el miembro de la derecha de (1 a) acopla el campo de densidad de corriente eléctrica en el conductor de volumen de los tejidos con las variables de estado del continuo de membranas excitables.
En las escalas de tiempo involucradas en la operación de los marcapasos cardíacos los campos electromagnéticos son cuasi-estacionarios. Entonces el campo de densidad de corriente eléctrica en el conductor de volumen de los tejidos es solenoidal: $\nabla \bullet \vec{J} = 0$

Como consecuencia, si los continuos intracelular y extracelular son homogéneos e isótropos, como se supuso en la primera parte de esta serie de trabajos, la función activante generalizada se anula idénticamente. El acoplamiento entre el campo de corrientes eléctricas producidas por el electrodo y las membranas excitables aparece a través de las condiciones de frontera en la interfase que separa el miocardio de los otros tejidos [20].

Si los continuos intracelular y extracelular son isótropos pero heterogéneos, el tensor $\tilde{D}$ se reduce al producto de una función escalar de la posición en el bidominio $D(\vec{r})$ por el tensor unidad. Como consecuencia, la función activante se reduce a $\nabla D(\vec{r}) \bullet \vec{J}(t, \vec{r})$. En ese caso, en un campo de corrientes no nulas, la función activante se anula solo si el vector densidad de corriente es ortogonal al vector gradiente $\nabla D(\vec{r})$.

Si los continuos intracelular y extracelular son homogéneos pero anisótropos, la función activante generalizada se anula idénticamente solamente para el caso de anisotropía igual. Pero si la anisotropía es desigual, como ocurre en el caso del miocardio ventricular, la función activante no se anula y el acoplamiento que resulta produce los denominados cátodos y ánodos virtuales [21] [22].

Como los campos de corrientes externos se asumen son cuasi-estacionarios, la densidad de corriente se puede expresar como el producto de un campo dependiente de la posición $\vec{F}(\vec{r})$ por la corriente eléctrica total $i(t)$ inyectada a través del electrodo activo:

$$\vec{J}(t,\vec{r}) = i(t)\cdot \vec{F}(\vec{r}) \tag{2}$$

Entonces:

$$\nabla \bullet \left(\tilde{D} \bullet \vec{J}\right) = i(t)\cdot \nabla \bullet \left(\tilde{D} \bullet \vec{F}(\vec{r})\right) = i(t)\cdot \mathrm{K}(\vec{r}) \tag{3}$$

El campo escalar $\mathrm{K}(\vec{r})$ será denominado **factor de forma** de la función activante generalizada o **factor de forma de volumen**:

$$\mathrm{K}(\vec{r}) = \nabla \bullet \left(\tilde{D} \bullet \vec{F}(\vec{r})\right) \tag{4}$$

Sea $\vec{n}(\vec{r})$ el campo de vectores unitarios normales a cada punto de la interfase entre el miocardio y los tejidos externos. Suponiendo que en la frontera del bidominio la corriente eléctrica ingresa o egresa desde o hacia los tejidos circundantes solamente a través del continuo extracelular, en la superficie del músculo cardíaco la densidad de corriente en el continuo intracelular debe ser nula. En ese caso se puede demostrar que (ver [20]):

$$\vec{n} \bullet \left(\tilde{C} \bullet \nabla V_M\right) = \vec{n} \bullet \left(\mathrm{f_i}\ \tilde{\mathrm{G}}_\mathrm{i} \bullet \left(\tilde{G}^{-1} \bullet \vec{J}\right)\right) \tag{5}$$

La ecuación (5) acopla, en la interfase entre el miocardio y los tejidos extra-miocárdicos, la polarización del continuo de membranas excitables con el campo de corrientes eléctricas producidas por el electrodo de marcapaso. Como no se anula idénticamente, aún si se supone que los continuos intracelular y extracelular son homogéneos e isótropos, el mecanismo representado por la condición en la frontera (5) es el único mecanismo de acoplamiento entre el electrodo y las membranas excitables que siempre está presente.

Para un campo cuasi-estacionario la ecuación (5) se reduce a:

$$\vec{n} \bullet \left(\tilde{C} \bullet \nabla V_M\right) = \vec{n} \bullet \left(\mathrm{f_i}\ \tilde{\mathrm{G}}_\mathrm{i} \bullet \left(\tilde{G}^{-1} \bullet \vec{F}(\vec{r})\right)\right)\cdot i(t) = i(t)\cdot S(\vec{r}) \tag{6}$$

El campo escalar $S(\vec{r})$, definido en la interfase entre el miocardio y los tejidos extra-miocárdicos, será denominado **factor de forma de superficie**:

$$S(\vec{r}) = \vec{n} \bullet \left(\mathrm{f_i}\ \tilde{\mathrm{G}}_\mathrm{i} \bullet \left(\tilde{G}^{-1} \bullet \vec{F}(\vec{r})\right)\right) \qquad (7)$$

Cuando el electrodo activo se encuentra localizado lo suficientemente próximo al miocardio (como es el caso de la estimulación a través de electrodos endocárdicos) la polarización de las membranas excitables viene determinada fundamentalmente por la variación del campo $\vec{F}(\vec{r})$ en la ecuación (2) para la densidad de corriente en el conductor de volumen de los tejidos. Esta variación actúa sobre las membranas excitables mediante dos mecanismos relacionados con el campo aplicado: uno es el que implica al factor de forma de volumen $\mathrm{K}(\vec{r})$ definido en (4) y el otro es el que implica al factor de forma de superficie $S(\vec{r})$ definido en (7).

(3) La región de influencia, las condiciones en su frontera y la identificación de un operador para el análisis modal no lineal

Como se fundamentó en la primera parte, se necesita un dominio acotado B para poder desarrollar un análisis modal no lineal. Ese dominio acotado, denominado **región de influencia** del electrodo sobre el miocardio [20], se puede construir a partir de los factores de forma de superficie y de volumen. El factor de forma de superficie es una función escalar de la posición en la frontera del bidominio, mientras que el factor de forma de volumen es una función de la posición en el interior del bidominio.
Considérense la familia de curvas (en la superficie frontera del bidominio) o la familia de superficies (en el interior del bidominio) en las cuales el correspondiente factor de forma (de superficie o de volumen, respectivamente) permanence constante. A continuación, considérense las líneas ortogonales a la familia de curvas o a la familia de superficies mencionadas, y tómese la restricción del correspondiente factor de forma, de superficie o de volumen, a una de estas líneas. Se obtienen así valores de los factores de forma $\mathrm{K}(\vec{\mathrm{r}})$ o $\mathrm{S}(\vec{\mathrm{r}})$ como funciones $\mathrm{K}_\Gamma(\mathrm{s})$ o $\mathrm{S}_\Gamma(\mathrm{s})$ de la longitud de arco s (abscisa curvilínea) correspondiente a la línea Γ que se está considerando. Luego, se sigue la línea hasta abandonar la región donde el miocardio se encuentra significativamente polarizado. Se llegará a un último punto de inflexión $\mathrm{s_i}$ de las funciones $\mathrm{K}_\Gamma(\mathrm{s})$ o $\mathrm{S}_\Gamma(\mathrm{s})$, luego del cual la restricción del correspondiente factor de forma tenderá monótonamente (y en general rápidamente) a cero. Calculamos la siguiente estimación de la distancia, a lo largo de la línea ortogonal Γ, en la que la restricción del factor de forma sufre un decremento significativo hacia cero:

$$\Delta s = \frac{\left|\mathrm{K}_\Gamma(\mathrm{s_i})\right|}{\left|\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{ds}}\mathrm{K}_\Gamma(\mathrm{s_i})\right|} \qquad (8\ \mathrm{a}) \qquad\qquad \Delta s = \frac{\left|\mathrm{S}_\Gamma(\mathrm{s_i})\right|}{\left|\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{ds}}\mathrm{S}_\Gamma(\mathrm{s_i})\right|} \qquad (8\ \mathrm{b})$$

Hecho esto, identificamos el punto de Γ cuya abscisa curvilínea es $s_i + \Delta s$ y repetimos la operación para cada línea ortogonal posible.
Cuando la función activante no se anula idénticamente, se define la frontera ∂B de la región de influencia como el conjunto formado por esos puntos de abscisas $s_i + \Delta s$ construidos a partir del factor de forma de volumen, y la región de influencia B como el conjunto de puntos dentro de esta frontera. Así se dispone del dominio acotado que se buscaba: lo bastante extenso como para involucrar los detalles espaciales asociados a la polarización de las membranas excitables, y lo bastante pequeño como para que la dinámica del umbral se pueda describir mediante un número relativamente pequeño de amplitudes de modo, como se hizo en las referencias [18] y [19] para el caso de la estimulación eléctrica y magnética de fibras nerviosas.
Cuando la función activante es idénticamente nula, se puede construir una región bidimensional, en la superficie del miocardio próxima al electrodo activo, formada por los puntos de abscisas $s_i + \Delta s$ determinados a partir del factor de forma de superficie, y se completa la región de influencia siguiendo el procedimiento explicado en la referencia [20]. Como en el presente artículo interesan las consecuencias sobre la dinámica del umbral de la anisotropía desigual y la heterogeneidad del miocardio, la región de influencia se construye a partir del factor de forma de volumen. Estas distinciones no se establecieron debidamente en la referencia [17], lo cual podría prestarse a confusión.
La frontera ∂B de la región de influencia se puede dividir en dos superficies. Una de ellas, ∂B_1, se ubica próxima al electrodo activo, en la interfase entre el miocardio y los tejidos extra-miocárdicos. La otra, ∂B_2 se ubica en el interior del miocardio, en la región de transición entre las membranas que están polarizadas y las que no lo están.
Sobre ∂B_1 se aplica la siguiente condición de Neumann no homogénea:

$$\vec{n} \bullet \left(\tilde{C} \bullet \nabla V_M \right) = i(t) \cdot S(\vec{r}) \qquad (9)$$

Si V_R representa el valor de reposo del voltaje transmembrana y $\vec{W}_R$ representa los valores de reposo de las variables de activación y recuperación de los canales iónicos, sobre ∂B_2 se aplica una condición de Dirichlet:

$$V_M = V_R \qquad (10\text{ a}) \qquad\qquad \vec{W}_M = \vec{W}_R \qquad (10\text{ b})$$

Ahora, solamente falta identificar un operador lineal apropiado, cuyo dominio sea la región de influencia, que se aplique a funciones que verifican las condiciones en la frontera (9) y (10), y cuyas funciones propias y valores propios se puedan utilizar en un análisis modal no lineal. Para identificar ese operador se re-escribe la ecuación (1 a) así:

$$\tau_M \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_M(t,\vec{r}) = -R_M \cdot J_{\text{ion}}\left(V_M, \vec{W}\right) + \nabla \bullet \left(\tilde{\lambda}_M{}^2 \bullet \nabla V_M \right) + i(t) \cdot K_0(\vec{r}) \qquad (11)$$

Aquí R_M es una Resistencia de la unidad de área de membrana, $\tau_M = R_M \cdot C_M$ es una

constante de tiempo de membrana, $\tilde{\lambda}_M{}^2 = \frac{R_M}{\chi_M} \cdot \tilde{C}$ es una **constante de espacio tensorial** y $\mathrm{K}_0(\vec{r}) = \nabla \bullet \left(\frac{R_M}{\chi_M} \cdot \tilde{D} \bullet \vec{F}(\vec{r}) \right)$ es un **factor de forma de volumen modificado**. El factor de forma de superficie modificado es a su vez: $S_0(\vec{r}) = \frac{R_M}{\chi_M} \cdot S(\vec{r})$

Las ecuaciones (1 b) que describen la evolución de las variables de los canales iónicos permanecen incambiadas.

La densidad de corriente iónica se desarrolla en serie de Taylor en torno a los valores cde reposo de las variables de estado de la membrana:

$$J_{\mathrm{ion}}\left(V_M, \vec{W}\right) = \frac{\partial J_{ion}}{\partial V_M}\left(V_R, \vec{W}_R\right) \cdot \left(V_M - V_R\right) + \frac{\partial J_{ion}}{\partial \vec{W}}\left(V_R, \vec{W}_R\right) \bullet \left(\vec{W} - \vec{W}_R\right) + \ldots$$

Luego se introduce el siguiente operador lineal auto-adjunto:

$$L[V_M] = -R_M \cdot \frac{\partial J_{ion}}{\partial V_M}\left(V_R, \vec{W}_R\right) \cdot \left(V_M - V_R\right) + \nabla \bullet \left(\tilde{\lambda}_M{}^2 \bullet \nabla V_M\right) \qquad (12)$$

Opera sobre funciones reales y regulares, definidas sobre la región de influencia B, y que verifican condiciones homogéneas de Dirichlet sobre $\partial \mathrm{B}_2$ y condiciones de Neumann no homogéneas sobre $\partial \mathrm{B}_1$.

(4) Ecuaciones modales para la dinámica del umbral basadas en un modelo simplificado de la unidad de membrana

Si las variables de activación se consideran relajadas al equilibrio con el voltaje transmembrana y las variables de recuperación se resumen en una sola, además del modelo clásico de Fitzhug-Nagumo (empleado fundamentalmente para fibras nerviosas) hay modelos específicos para describir efectos de umbral y propagación de potenciales de acción en el miocardio, como el de Aliev and Panfilov [1]. Estos autores discuten los inconvenientes que presenta el modelo de Fitzhug-Nagumo cuando se intenta aplicarlo al miocardio y presentan un modelo matemático que permite superar la mayor parte de esos inconvenientes sin abandonar la descripción de la unidad de membrana mediante dos variables de estado.

Para capturar los efectos asociados al umbral, es suficiente una aproximación polinómica a la densidad de corriente iónica al orden tres en $\upsilon = \mathrm{V_M} - V_R$, como ésta, equivalente a la propuesta en la referencia [1], donde por definición $w = \mathrm{W_M} - W_R$ es el apartamiento de la variable de recuperación respecto de su valor de reposo:

$$R_M \cdot J_{ion}(\upsilon, w) \approx \upsilon - b \cdot \upsilon^2 + c \cdot \upsilon^3 + \alpha \cdot \upsilon \cdot w \qquad (13)$$

Los parámetros b, c, α son positivos. En este caso la ecuación (11) se reduce a:

$$\tau_M \cdot \frac{\partial}{\partial t}\upsilon(t,\vec{r}) = -R_M \cdot J_{\text{ion}}(\upsilon, w) + \nabla \bullet \left(\tilde{\lambda}_M{}^2 \bullet \nabla \upsilon\right) + i(t) \cdot K_0(\vec{r}\,) \qquad (14\text{ a})$$

Para los fines del presente trabajo se asumirá que la cinética de la variable de recuperación viene dada por la fórmula siguiente, que es una modificación de la correspondiente ecuación del modelo de Aliev y Panfilov:

$$\tau_w \cdot \frac{\partial}{\partial t} w(t,\vec{r}) = \upsilon - \frac{c}{b} \cdot \upsilon^2 - \gamma \cdot w \qquad (14\text{ b})$$

El parámetro γ es positivo y τ_w es una constante de tiempo que por lo general es un orden de magnitud mayor que la constante de tiempo de membrana τ_M .

El operador de Sturm-Liouville (12) se puede escribir ahora así:

$$L[\upsilon] = \nabla \bullet \left(\tilde{\lambda}^2 \bullet \nabla \upsilon\right) + \upsilon \qquad (15)$$

Sus funciones propias, definidas en la región de influencia del electrodo y verificando condiciones homogéneas mixtas de Dirichlet y de Neumann en su frontera, **son ortogonales dos a dos** y se pueden hallar resolviendo la ecuación de valores y funciones propias:

$$-\nabla \bullet \left(\tilde{\lambda}_M{}^2 \bullet \nabla \varphi_p\right) = \mu_p{}^2 \cdot \varphi_p \qquad p = 1, 2, \ldots \qquad (16)$$

Siguiendo el procedimiento descripto en las referencias [14], [17] y [20], empleando funciones propias normalizadas, introduciendo los parámetros $\lambda_p = 1 + \mu_p{}^2$ y las soluciones tentativas $\upsilon = \sum_p A_p(t) \cdot \varphi_p(\vec{r})$ y $\mathrm{w} = \sum_q B_q(t) \cdot \varphi_q(\vec{r})$, se obtienen las ecuaciones para las amplitudes de modo, (con $p = 1,2,\ldots$):

$$\tau_M \cdot \frac{dA_p}{dt} = -\lambda_p \cdot A_p + b \cdot \sum_{q.r=1}^{\infty} I_{p,q,r} \cdot A_q \cdot A_r - c \cdot \sum_{q.r,s=1}^{\infty} I_{p,q,r,s} \cdot A_q \cdot A_r \cdot A_s + \sum_{q.r=1}^{\infty} I_{p,q,r} \cdot A_q \cdot B_r + f_p(t) \qquad (17\text{ a})$$

$$\tau_w \cdot \frac{dB_p}{dt} = A_p - \frac{c}{b} \cdot \sum_{q.r=1}^{\infty} I_{p,q,r} \cdot A_q \cdot B_r - \gamma \cdot B_p \qquad (17\text{ b})$$

En estas fórmulas, por definición:

$$I_{p,q,r} = \int_B \varphi_p \cdot \varphi_q \cdot \varphi_r \cdot dV \qquad (18\text{ a}) \qquad\qquad I_{p,q,r,s} = \int_B \varphi_p \cdot \varphi_q \cdot \varphi_r \cdot \varphi_s \cdot dV \qquad (18\text{ b})$$

Teniendo en cuenta las expresiones para los factores de forma modificados $\mathrm{K}_0(\vec{r}\,) = \nabla \bullet \left(\frac{R_M}{\chi_M} \cdot \tilde{D} \bullet \vec{F}(\vec{r})\right)$ y $S_0(\vec{r}) = \frac{R_M}{\chi_M} \cdot S(\vec{r})$, los términos forzantes vienen dados por las fórmulas (para $p = 1, 2, 3, \ldots$):

$$f_p(t) = i(t)\cdot\left(\int_B \varphi_p(\vec{r})\cdot K_0(\vec{r})\cdot dV + \int_{\partial B_1} \varphi_p(\vec{r})\cdot S_0(\vec{r})\cdot dS\right) \quad (19)$$

El término forzante de volumen $f_{p,V}(t) = i(t)\cdot\left(\int_B \varphi_p(\vec{r})\cdot K_0(\vec{r})\cdot dV\right)$ es la proyección del factor de forma de volumen sobre la función propia normalizada $\varphi_p(\vec{r})$ y permite estudiar los efectos de los cátodos y ánodos virtuales sobre la dinámica del umbral.

El término forzante de superficie $f_{p,S}(t) = i(t)\cdot\left(\int_{\partial B_1} \varphi_p(\vec{r})\cdot S_0(\vec{r})\cdot dS\right)$ es la proyección del factor de forma de superficie sobre la función propia normalizada $\varphi_p(\vec{r})$, y está siempre presente y operando para polarizar el tejido durante un pulso de corriente eléctrica aplicado, aún si el sincicio se considera homogéneo e isótropo.

En la primera parte de este trabajo se mostró que para un sincicio homogéneo e isótropo es posible estudiar la dinámica del umbral para pulsos catódicos (excitación catódica de cierre) empleando una amplitud de modo dominante (amplitud de primer orden A_1) correspondiente al voltaje trans-membrana. Para estudiar la excitación anódica de apertura en un sincicio semejante y con un mínimo de complejidad, se requiere dos amplitudes de modo dominantes: una correspondiente al voltaje trans-membrana A_1 y la otra correspondiente a la variable de recuperación B_1.

Cuando el sincicio presenta una anisotropía desigual muy marcada, como por lo general ocurre con el miocardio ventricular, el escenario es más complicado debido a los efectos de los electrodos virtuales [21].

Esto debe ser tenido en cuenta al desarrollar un análisis modal no lineal, trabajando con amplitudes de modo de orden superior al primero y empleando al menos una variable de recuperación en el modelo matemático de la unidad de membrana. En todos los casos el conjunto de amplitudes de modo utilizadas es finito: se desprecian las de orden superior al máximo necesario para capturar los aspectos interesantes de la dinámica.

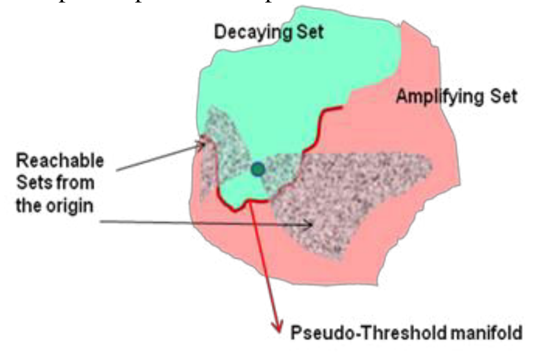


Figura 1. Esquema de una partición del espacio de las amplitudes de modo.

Los resultados de diferentes casos investigados por análisis modal no lineal, tanto de estimulación eléctrica o magnética de fibras nerviosas o musculares esqueléticas [14] [18] [19], como de estimulación eléctrica del corazón [14] [20], presentan ciertas características comunes que se pueden resumir en el croquis que aparece en la Figura 1 precedente, tomado de la referencia [17].
Para cada sistema electrodo-tejidos-elemento blanco de la estimulación, el espacio de las amplitudes de modo se puede dividir aproximadamente en dos subconjuntos: el conjunto de decaimiento y el conjunto amplificador. El estado de reposo de las membranas, representado por el origen del espacio de las amplitudes de modo, pertenece al conjunto de decaimiento. También pertenecen a este conjunto aquellos puntos tales que si el estado del sistema se ubica en ellos al final de un pulso estimulador, entonces el sistema retornará al estado de reposo sin presentar un potencial de acción.
Si el pulso deja el estado del sistema en el conjunto amplificador, emerge un potencial de acción y la estimulación es exitosa.
Los estados fronterizos entre los puntos del conjunto de decaimiento y los puntos del conjunto amplificador **se pueden considerar como estados umbral:** para cada sistema electrodo-tejidos-elemento blanco hay una **familia de estados umbral**.
En los modelos cuya unidad de membrana involucra variables de recuperación, la frontera entre el conjunto de decaimiento y el conjunto amplificador es más o menos difusa: en este caso hay una pseudo-variedad umbral, indicada en la Figura 1.
Además, esta figura esboza los subconjuntos del espacio de estados alcanzables desde el origen (desde el estado de reposo) mediante la aplicación de pulsos catódicos o anódicos. Se observa que ambos conjuntos alcanzables parten del estado de reposo, atraviesan el conjunto de decaimiento, cortan la variedad umbral y se internan en el conjunto amplificador.

(5) Alibi, factores de forma, electrodos virtuales, regiones de influencia, funciones y valores propios para un modelo del miocardio ventricular

Para hallar las regiones de influencia del electrodo de marcapaso sobre el miocardio, para determinar las funciones y los valores propios que se utilizan para deducir las ecuaciones de evolución de las amplitudes de modo, y para poder calcular las proyecciones de los factores de forma sobre las funciones propias, es necesario tener en cuenta la anisotropía desigual y por lo menos cierto grado de heterogeneidad en el tejido.
Todo esto se puede abordar por métodos numéricos ab-initio, empleando algunos de los poderosos paquetes de software comercial disponibles. No obstante, puesto que el propósito de esta serie de trabajos es utilizar métodos analíticos (hasta donde esto resulte factible), en lo que sigue se dará una solución analítica aproximada al problema de las funciones y valores propios y al problema de determinar los factores de forma.
Teniendo en cuenta las dimensiones que poseen los electrodos de marcapaso actualmente utilizados para la estimulación del miocardio ventricular, las curvaturas de la superficie

del endocardio y las características de anisotropía y heterogeneidad de este músculo, es posible introducir un espacio virtual (alibi) en el cual un problema tridimensional complejo de polarización de las membranas excitables por un electrodo de marcapaso activo se puede aproximar por un problema más simple de polarización en un medio isótropo y homogéneo, resoluble por métodos analíticos. Como entre los puntos del espacio virtual y los puntos del espacio físico hay una correspondencia regular uno a uno, una vez resuelto el problema en el espacio virtual, se puede retornar a las coordenadas originales en el espacio físico donde se pueden evaluar las modificaciones de la polarización de las membranas excitables debidas a la anisotropía y la heterogeneidad.
Además, el método del alibi resulta aplicable a la investigación tanto de la propagación del potencial de acción [14] como de la sensibilidad de detección de señales eléctricas por los electrodos de marcapaso [16].
Se supone que un pequeño electrodo activo se halla ubicado en la cavidad ventricular, tocando el endocardio. Para los fines del presente análisis la superficie endocárdica se puede representar, localmente y con suficiente aproximación, mediante un plano. Las fibras miocárdicas corren, casi paralelas, en capas superpuestas. La dirección de las fibras de cada capa varía regularmente desde el endocardio al epicardio.
Se introduce un triedro T_0 de vectores unitarios (versores) $\vec{i}_0, \vec{j}_0, \vec{k}_0$ con el origen y los vectores $\vec{i}_0, \vec{j}_0$ fijos en el plano endocárdico. El versor $\vec{k}_0$ es orthogonal a ese plano y se elige apuntando hacia el epicardio. Se considera la semirrecta definida por el versor $\vec{k}_0$ y el origen del triedro T_0. Cada punto de esa semirrecta, de coordenada z , se toma como origen de un nuevo triedro ortogonal T_z de versores $\vec{e}_1 = \vec{e}_f, \vec{e}_2, \vec{e}_3 = \vec{k}_0$, donde $\vec{e}_f$ da la dirección de las fibras en la capa situada a una profundidad z a partir del epicardio. Entonces, cada punto en este modelo geométrico de miocardio ventricular queda determinado por una coordenada z y por sus tres coordenadas x_1, x_2, x_3 respecto del triedro local T_z. Entre las coordenadas x, y relativas a T_0 y las coordenadas x_1, x_2 relativas a T_z se verifica la relación:

$$x_1 = x \cdot \sin[\alpha(z)] + y \cdot \cos[\alpha(z)] \qquad (20\text{ a})$$

$$x_2 = -x \cdot \cos[\alpha(z)] + y \cdot \sin[\alpha(z)] \qquad (20\text{ b})$$

En estas ecuaciones $\alpha(z)$ es el ángulo comprendido entre el versor $\vec{e}_f$ (que da la dirección de las fibras en la capa considerada) y el versor $\vec{j}_0$.

(5.1) Cálculo del factor de forma mediante el alibi para un modelo de miocardio con anisotropía desigual pero heterogeneidad débil.

Si $\tilde{G}$ es el tensor de conductividad del conductor de volumen equivalente a los tejidos y Φ es el correspondiente potencial eléctrico, la densidad de corriente viene dada por la relación $\vec{J} = -\tilde{G} \bullet \nabla\Phi$ Como la divergencia de $\vec{J}$ es nula, el potencial verifica:

$$\nabla \bullet \left(\tilde{G} \bullet \nabla \Phi \right) = 0 \tag{21}$$

El tensor de conductividad es diagonal respecto de T_z en cada capa de fibras miocárdicas, pero sus direcciones principales varían con continuidad de una capa a otra, como se puede deducir de las ecuaciones (20 a) y (20 b).

Supóngase que, con suficiente aproximación sus componentes diagonales dependen solamente de la coordenada principal correspondiente, es decir vienen dadas por funciones del tipo $G_1(x_1), G_2(x_2), G_3(x_3)$. Entonces, si $\Phi(t, x_1, x_2, x_3)$ es una representación del potencial eléctrico en las coordenadas locales asociadas a T_z la ecuación (21) se reduce a:

$$\sum_{n=1}^{3} \frac{\partial}{\partial x_n} \left(G_n(x_n) \frac{\partial}{\partial x_n} \Phi \right) = 0 \tag{22}$$

No obstante, todavía permanecemos en el espacio físico, rotulando a los mismos puntos de otra manera (**alias**, mismo punto, diferentes coordenadas). Ahora se introduce un espacio virtual (**alibi**) cuyos puntos vienen caracterizados por las coordenadas ξ_1, ξ_2, ξ_3, que se encuentra ocupado por un conductor de volumen homogéneo e isótropo de conductividad G_0. Definimos la conexión entre los puntos correspondientes de uno y otro espacio mediante las fórmulas:

$$\xi_k = \int_0^{x_k} \sqrt{\frac{G_0}{G_k(u)}} \cdot du \qquad k = 1,2,3 \tag{23}$$

La conexión entre la representación local del potencial en el espacio físico $\Phi(t, x_1, x_2, x_3)$ y el potencial en el punto correspondiente del espacio virtual $\psi(t, \xi_1, \xi_2, \xi_3)$ se define por la relación:

$$\Phi(t, x_1, x_2, x_3) = \psi(t, \xi_1(x_1), \xi_2(x_2), \xi_3(x_3)) \tag{24a}$$

Entonces, la corriente en el espacio virtual $i_*(t)$ y la corriente en el espacio físico $i(t)$ deben estar relacionadas así[1]:

$$i_*(t) = \sqrt{\frac{G_0^3}{G_1(x_1) \cdot G_2(x_2) \cdot G_3(x_3)}} \cdot i(t) \tag{24 b}$$

Si el potencial en el espacio físico $\Phi(t, x_1, x_2, x_3)$ verifica la ecuación (22), entonces el potencial $\psi(t, \xi_1, \xi_2, \xi_3)$ en el espacio virtual verifica la ecuación:

$$\sum_{k=1}^{3} \frac{\partial^2 \psi_p}{\partial \xi_k^2} \left(1 + \frac{1}{2} \cdot \frac{L_{\psi,k}}{L_{G,k}} \right) = 0 \tag{25}$$

En la ecuación (25) aparecen dos escalas espaciales en el espacio virtual. Una de

[1] Una justificación de esta relación puede hallarse en la solución de un problema electroestático análogo, planteado en un medio anisótropo y homogéneo. Ver L. Landau y E. Lifchitz, "Electrodynamics of continuous media", Pergamon Press, N. Y., 1960, pág. 61.

ellas, $L_{\psi,k} \approx \dfrac{\left|\dfrac{\partial \psi}{\partial \xi_k}\right|}{\left|\dfrac{\partial^2 \psi}{\partial \xi_k^2}\right|}$ estima una distancia a lo largo de la coordenada ξ_k a través de la cual el gradiente del potencial ψ sufre una variación significativa.

La otra, $L_{c,k} \approx \dfrac{G_k(x_k(\xi_k))}{\left|\dfrac{dG_k(x_k(\xi_k))}{d\xi_k}\right|}$ estima una distancia a lo largo de la coordenada ξ_k a través de la cual la componente principal G_k del tensor de conductividad sufre una variación significativa. Si $L_{\psi,k}$ es al menos un orden de magnitud inferior a $L_{G,k}$ (es decir, **si la heterogeneidad es débil**) el potencial en el espacio auxiliar $\psi(t,\xi_1,\xi_2,\xi_3)$ verifica aproximadamente la ecuación de Laplace:

$$\sum_{k=1}^{3} \frac{\partial^2 \psi}{\partial \xi_k^2} \approx 0 \tag{26}$$

Para un semi-espacio con una corriente total $i_*(t)$ inyectada en el origen en condiciones cuasi-estacionarias, la ecuación (26) posee la solución:

$$\psi(t,\xi_1,\xi_2,\xi_3) \approx \frac{i_*(t)}{2\pi \cdot G_0} \cdot \frac{1}{\sqrt{\xi_1^2+\xi_2^2+\xi_3^2}} \tag{27}$$

Entonces, de (24 b) se desprende que el potencial en el espacio físico, cuando la heterogeneidad es débil, viene dado por:

$$\Phi(t,x_1,x_2,x_3) \approx \frac{i(t)}{2\pi \cdot \sqrt{G_1(x_1)\cdot G_2(x_2)\cdot G_3(x_3)}} \cdot \frac{1}{\sqrt{\dfrac{x_1^2}{G_1(x_1)}+\dfrac{x_2^2}{G_2(x_2)}+\dfrac{x_3^2}{G_3(x_3)}}} \tag{28}$$

Cuando el miocardio se puede considerar homogéneo, la expresión (28) es exacta. Si, además, el hemi-espacio considerado es isótropo, de modo que $G_1 = G_2 = G_3 = G$, la fórmula (28) se simplifica, como debe ser, a la expresión bien conocida:

$$\Phi(t,x_1,x_2,x_3) \approx \frac{i(t)}{2\pi \cdot G} \cdot \frac{1}{\sqrt{x_1^2+x_2^2+x_3^2}}$$

Para simplificar, para el cálculo del factor de forma se supondrá un continuo anisótropo pero homogéneo. En ese caso el factor de forma de volumen (ecuación (4)) se reduce a

$$\mathrm{K}(x_1,x_2,x_3) = \sum_{k=1}^{3} D_k \cdot \frac{\partial}{\partial x_k} \frac{J_k(t,x_1,x_2,x_3)}{i(t)} = \sum_{k=1}^{3} D_k \cdot \frac{\partial F_k(x_1,x_2,x_3)}{\partial x_k} \tag{29}$$

A partir de (1 d), (2) y (29), teniendo en cuenta que $J_k = -G_k \cdot \frac{\partial}{\partial x_k}\Phi$ se obtiene:

$$\mathrm{K}(x_1, x_2, x_3) = \sum_{k=1}^{3} D_k \cdot \frac{\partial F_k(x_1, x_2, x_3)}{\partial x_k} = -\sum_{k=1}^{3} D_k \cdot G_k \cdot \frac{\partial^2}{\partial {x_k}^2} \frac{\Phi(t, x_1, x_2, x_3)}{i(t)}$$

$$D_k \cdot G_k = \frac{1}{2} \cdot \left(\mathrm{f_e} \cdot G_{e,k} - \mathrm{f_i} \cdot G_{i,k}\right)$$

A partir de estas últimas fórmulas y de (28) escrita para un continuo homogéneo, resulta, después de varios pasos de cálculo:

$$\mathrm{K}(x_1, x_2, x_3) = \frac{1}{2\pi \cdot \sqrt{G_1 \cdot G_2 \cdot G_3}} \cdot \frac{\varphi_1 \cdot \frac{x_1^2}{G_1} + \varphi_2 \cdot \frac{x_2^2}{G_2} + \varphi_3 \cdot \frac{x_3^2}{G_3}}{\left(\frac{x_1^2}{G_1} + \frac{x_2^2}{G_2} + \frac{x_3^2}{G_3}\right)^{\frac{5}{2}}} \quad (30)$$

Por definición:

$\varphi_1 = D_2 + D_3 - 2 \cdot D_1$ $\quad \varphi_2 = D_1 + D_3 - 2 \cdot D_2$ $\quad \varphi_3 = D_1 + D_2 - 2 \cdot D_3$

Entonces $\varphi_1 + \varphi_2 + \varphi_3 = 0$, de modo que cuando la anisotropía es desigual, en general hay siempre al menos un φ positivo y al menos un φ negativo. Como en el caso del miocardio ventricular se pueden efectuar las aproximaciones $G_{e,2} = G_{e,3}$ y $G_{i,2} = G_{i,3}$ ([3],[22]) resulta $G_2 = G_3$ y $D_2 = D_3$, con lo cual $\varphi_1 = 2 \cdot (D_2 - D_1)$ y $\varphi_2 = \varphi_3 = D_1 - D_2$. Entonces, con $\varphi = D_1 - D_2$, el factor de forma de volumen se reduce a:

$$\mathrm{K}(x_1, x_2, x_3) = \frac{\varphi}{2\pi}\sqrt{\frac{G_2}{G_1}} \cdot \frac{\left(\left(x_2^2 + x_3^2\right) - 2 \cdot \frac{G_2}{G_1} \cdot x_1^2\right)}{\left(\left(x_2^2 + x_3^2\right) + \frac{G_2}{G_1} \cdot x_1^2\right)^{\frac{5}{2}}} \quad (31)$$

(5.2) Construcción de la región de influencia del electrodo y caracterización de los electrodos virtuales.

Se puede construir una región de influencia de un electrodo de marcapaso sobre el miocardio, aplicando el procedimiento sugerido en la parte 3, ecuaciones (8), a la fórmula (31) para el factor de forma, suponiendo que el electrodo real se sustituye por un electrodo puntual ubicado en su centro eléctrico. La posibilidad de sustituir un electrodo de marcapaso por un sistema equivalente de multipolos de corriente ubicados en el centro eléctrico se estudia en las referencias [13], [14] y [16].

Como se muestra a continuación, la región de influencia, construida a partir del factor de forma de volumen, resulta ser un hemi-elipsoide de semiejes a_1 (paralelo a las fibras en el plano del endocardio), a_2 (ortogonal a las fibras en el plano del endocardio) y a_3 (orto-

gonal al plano del endocardio y en dirección al epicardio), situado a una distancia d del punto donde se ubica el centro eléctrico del electrodo:

$$\frac{x_1^2}{a_1^2}+\frac{x_2^2}{a_2^2}+\frac{(x_3-d)^2}{a_3^2}\leq 1 \quad , \quad x_3\geq d \tag{32}$$

Las coordenadas x_k están referidas al triedro local T_z que va cambiando de orientación al pasar de una capa de fibras a otra.

Sustituyendo las coordenadas respecto a T_z por las coordenadas x, y, z respecto del triedro fijo triedro T_0, mediante las fórmulas (20 a) y (20 b), se obtiene como región de influencia un hemi-elipsoide sometido a una torsión variable en torno al eje $z = x_3$ dada por el ángulo $\alpha(z)$.

Si un electrodo puntual se encuentra situado en el origen y el tejido excitable forma un hemi-espacio ubicado en $x_3 \geq d$, la restricción del factor de forma de volumen a la superficie endocárdica es:

$$\mathrm{K}(x_1,x_2,d)=\frac{\varphi}{2\pi}\sqrt{\frac{G_2}{G_1}}\cdot\frac{\left(x_2^2-2\cdot\frac{G_2}{G_1}\cdot x_1^2+d^2\right)}{\left(x_2^2+\frac{G_2}{G_1}\cdot x_1^2+d^2\right)^{\frac{5}{2}}} \tag{33}$$

La coordenada x_1 es paralela a las fibras, mientras que x_2 es perpendicular a las fibras.

Tomando $x_2 = 0$ resulta:

$$\mathrm{K}(x_1,0,d)=\frac{\varphi}{2\pi}\cdot\sqrt{\frac{G_2}{G_1}}\cdot\frac{\left(-2\cdot\frac{G_2}{G_1}\cdot x_1^2+d^2\right)}{\left(\frac{G_2}{G_1}\cdot x_1^2+d^2\right)^{\frac{5}{2}}} \tag{34}$$

Es equivalente a la función activante unidimensional, para una fibra nerviosa o muscular, cuya gráfica es semejante al perfil de un sombrero mexicano. (En el marco de la neuroestimulación por electrodos externos fue introducida por Rattay [21]).

Dependiendo del signo del pulso de corriente, $\mathrm{K}(x_1,0,d)$ representa en el intervalo $-\sqrt{\frac{G_1}{2\cdot G_2}}\cdot d\leq x_1\leq\sqrt{\frac{G_1}{2\cdot G_2}}\cdot d$ ya sea un cátodo, ya sea un ánodo, mientras que a uno y otro lado de este intervalo, a lo largo de la abscisa x_1 aparecen ya sea un par de ánodos, ya sea un par de cátodos virtuales, respectivamente, antes de que $\mathrm{K}(x_1,0,d)$ se aproxime monótonamente a cero al tender x_1 a $\pm\infty$.

Si $x_{1,I}$ es el punto de inflexión positivo más alejado de $x_1 = 0$, definimos así la longitud

del semieje paralelo a las fibras: $$a_1 = x_{1,I} + \frac{\left|K\left(x_{1,I},0,d\right)\right|}{\left|\frac{\partial K\left(x_{1,I},0,d\right)}{\partial x_1}\right|} \approx \sqrt{\frac{G_1}{G_2}} \cdot d \quad (35)$$

Tomando $x_1 = 0$ se tiene: $$K\left(0,x_2,d\right) = \frac{\varphi}{2\pi}\sqrt{\frac{G_2}{G_1}} \cdot \frac{1}{\left(x_2^2 + d^2\right)^{\frac{3}{2}}} \quad (36)$$

Dependiendo también del signo del pulso de corriente, $K\left(0,x_2,d\right)$ ya sea representa un cátodo, ya sea un ánodo, a lo largo de la abscisa x_2. En este caso no aparecen electrodos virtuales. Si $x_{2,I}$ es el punto de inflexión positivo de (36), definimos así la longitud del semieje ortogonal a las fibras y contenido en el plano del endocardio:

$$a_2 = x_{2,I} + \frac{\left|K\left(0,x_{2,I},d\right)\right|}{\left|\frac{\partial K\left(0,x_{2,I},d\right)}{\partial x_2}\right|} \approx d \quad (37)$$

La Figura 2 muestra un croquis conjunto de $K\left(x_1,0,d\right)$ (restricción del factor de forma sobre el eje paralelo a las fibras) y $K\left(0,x_2,d\right)$(restricción del factor de forma sobre el eje perpendicular a las fibras).

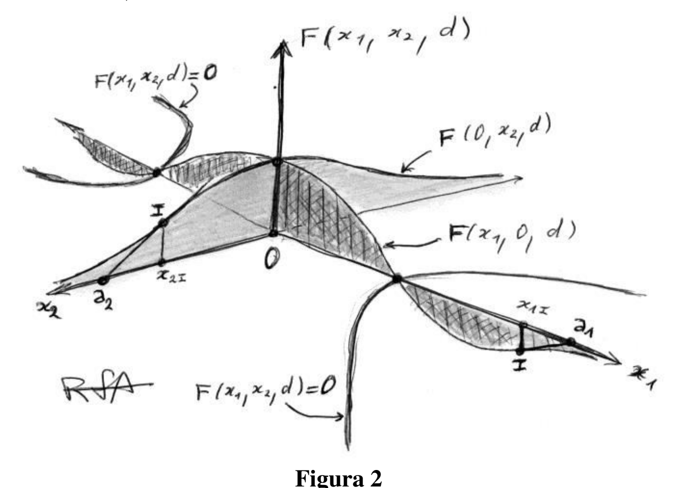


Figura 2

Además, figura 2 muestra la determinación de los semiejes a_1 (paralelo a las fibras en el plano del endocardio) y a_2 (ortogonal a las fibras en el plano del endocardio).

Teniendo en cuenta ambas abscisas a un tiempo, se obtiene el patrón de líneas de nivel del factor de forma que se esboza en la Figura 3. Obsérvese la deformación de las líneas de nivel que caracterizan al denominado cátodo o ánodo en forma de "hueso de perro" en el

plano del endocardio. A los costados, sobre el eje paralelo a las fibras se dibujaron los contra-electrodos virtuales (ánodos o cátodos). La separación entre líneas de nivel se ha dibujado solamente para fines ilustrativos y no representa una misma diferencia de potencial. La débil asimetría que muestra el croquis sugiere lo que podría ocurrir debido a una heterogeneidad débil en el miocardio ventricular.

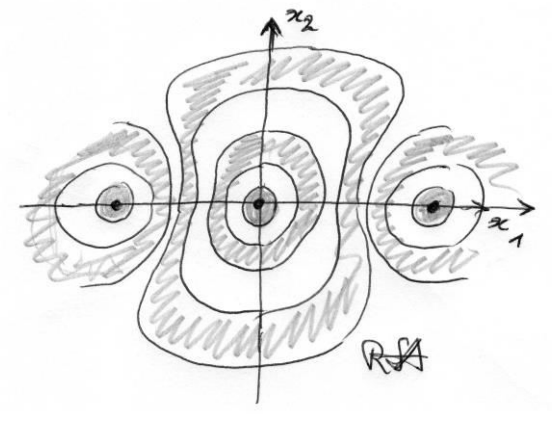


Figura 3

En la referencia [3] se pueden encontrar resultados sobre el patrón de polarización "hueso de perro". Algunos fueron obtenidos mediante experimentos con corazones en modelos animales, utilizando trazadores fluorescentes para los cuales la permeabilidad de las membranas excitables varía con el grado de la polarización eléctrica. Otros resultados fueron obtenidos a partir de simulaciones digitales aplicando métodos numéricos ab-initio a partir de modelos matemáticos discretos que representan un tejido perfectamente homogéneos pero con anisotropía desigual.
La restricción del factor de forma al eje perpendicular al plano del epicardio es:

$$\mathrm{K}(0,0,x_3) = \frac{\varphi}{2\pi}\sqrt{\frac{G_2}{G_1}} \cdot \frac{1}{x_3^3} \tag{38}$$

En este caso la restricción del factor de forma disminuye monótonamente al aumentar la coordenada $x_3 \geq d$. El semieje a_3 del hemi-elipsoide de influencia se puede estimar así:

$$a_3 = d + \frac{|\mathrm{K}(0,0,d)|}{\left|\frac{\partial \mathrm{K}(0,0,d)}{\partial x_3}\right|} \approx \frac{4}{3} \cdot d \tag{39}$$

(5.3) Determinación de las funciones y valores propios mediante el alibi para un modelo de miocardio con anisotropía desigual pero heterogeneidad débil.

Tomando en cuenta que la constante de espacio tensorial se relaciona con el tensor

$\tilde{C} = \mathrm{f_i} \cdot \tilde{G}_i \bullet \tilde{G}^{-1} \bullet \mathrm{f_e} \cdot \tilde{G}_e$ por medio de la ecuación $\tilde{\lambda}_M{}^2 = \frac{R_M}{\chi_M} \cdot \tilde{C}$, la ecuación (16) se puede re-escribir así:

$$\nabla \bullet \left(\frac{R_M}{\chi_M} \cdot \tilde{C} \bullet \nabla \varphi_p \right) = -\mu_p{}^2 \cdot \varphi_p \qquad (40)$$

Debido a la simetría de los tensores de conductividad intracelular $\tilde{G}_i$ y extracelular $\tilde{G}_e$ ([2] [5] [6] [21]) se puede asumir que el tensor $\tilde{C} = \mathrm{f_i} \cdot \tilde{G}_i \bullet \tilde{G}^{-1} \bullet \mathrm{f_e} \cdot \tilde{G}_e$ es diagonal respecto de T_z en la capa correspondiente de fibras miocárdicas. Con suficiente aproximación sus componentes principales C_1, C_2, C_3 se pueden representar como funciones de una sola coordenada $C_1(x_2), C_2(x_2)$ y $C_3(x_3)$. Entonces, si $\varphi_p(x_1, x_2, x_3)$ es la función propia en coordenadas locales, (40) se reduce a:

$$\sum_{n=1}^{3} \frac{\partial}{\partial x_n} \left(\frac{R_M}{\chi_M} \cdot C_n(x_n) \frac{\partial}{\partial x_n} \varphi_p \right) = -\mu_p{}^2 \cdot \varphi_p \qquad (41)$$

Ahora, introduzcamos un nuevo espacio virtual (alibi) de coordenadas η_1, η_2, η_3 , lleno con un sincicio eléctrico homogéneo e isótropo de constante de espacio escalar $\lambda_M = \sqrt{\frac{R_M}{\chi_M} \cdot C_0}$, con un escalar C_0 en lugar del tensor $\tilde{C}$. La conexión entre puntos correspondientes de uno y otro espacio viene dada por las ecuaciones:

$$\eta_k \approx \int_0^{x_k} \sqrt{\frac{C_0}{C_k(s)}} \cdot ds \qquad k = 1,2,3 \qquad (42)$$

Definimos ahora
$$\psi_p(\eta_1, \eta_2, \eta_3) = \varphi_p(x_1(\eta_1), x_2(\eta_2), x_3(\eta_3)) \qquad (43)$$

Introducimos las funciones:
$$c_k(\eta_k) = C_k(x_k(\eta_k)) \quad k = 1,2,3 \qquad (44)$$

A partir de (42), (43) y (44) se desprende, luego de varios pasos de cálculo, que (41) se puede re-escribir así:

$$\lambda_M{}^2 \cdot \sum_{k=1}^{3} \frac{\partial^2 \psi_p}{\partial \eta_k^2} \left(1 + \frac{1}{2} \cdot \frac{L_{\psi,k}}{L_{c,k}} \right) = -\mu_p^2 \cdot \psi_p \qquad (45)$$

$$L_{\psi,k} \approx \frac{\left(\frac{\partial \psi_p}{\partial \eta_k} \right)}{\left(\frac{\partial^2 \psi_p}{\partial \eta_k^2} \right)} \qquad (46\ a) \qquad\qquad L_{c,k} \approx \frac{c_{kk}}{\frac{dc_{kk}}{d\eta_k}} \qquad (46\ b)$$

Si las escalas $L_{\psi,k}$ son al menos un orden de magnitud menor que las escalas $L_{c,k}$ (heterogeneidad débil), entonces las funciones propias $\psi_p(\eta_1, \eta_2, \eta_3)$ en el espacio auxiliar

verifican aproximadamente:
$$\lambda_M{}^2 \cdot \sum_{k=1}^{3} \frac{\partial^2 \psi_p}{\partial \eta_k^2} \approx -\mu_p^2 \cdot \psi_p \qquad (47)$$

La aproximación mejora cuando $\frac{L_{\psi,k}}{L_{c,k}}$ disminuye.

A la región de influencia B del electrodo de marcapaso sobre el miocardio en el espacio físico, le corresponde una región B_* en el espacio virtual. A las fronteras ∂B_1 (donde se anula la derivada en dirección normal de la función propia φ_p) y ∂B_1 (donde se anula la función propia φ_p) les corresponden las fronteras $\partial B_{1,*}$ (donde se anula la derivada en dirección normal de la función propia ψ_p) y $\partial B_{2,*}$ (donde se anula la función propia ψ_p). Considérese ahora un sincicio con anisotropía desigual, pero homogéneo. A la región de influencia definida por las desigualdades (32) (con respecto de las coordenadas del triedro local T_z), le corresponde en el espacio virtual la región de influencia definida por las desgualdades:
$$\frac{\eta_1^2}{b_1^2} + \frac{\eta_2^2}{b_2^2} + \frac{(\eta_3 - d_*)^2}{b_3^2} \leq 1 \quad , \quad \eta_3 \geq d_* \qquad (48)$$
La región de influencia en el espacio virtual es también un hemi-elipsoide de semiejes:
$$b_k = \sqrt{\frac{C_0}{C_k}} \cdot a_k \qquad k = 1,2,3 \qquad (49)$$
El plano que corresponde, en el espacio virtual al endocardio, se halla a una distancia del centro eléctrico del electrodo dada por:
$$d_* = \sqrt{\frac{C_0}{C_3}} \cdot d \qquad (50)$$
De las estimaciones (35) para a_1, (37) para a_2 y (39) para a_3, se obtiene:
$$b_1 \approx \sqrt{\frac{C_0}{C_1}} \cdot \sqrt{\frac{G_1}{G_2}} \cdot d \quad (51\text{ a}) \qquad b_2 \approx \sqrt{\frac{C_0}{C_2}} \cdot d \quad (51\text{ b}) \qquad b_3 \approx \frac{4}{3} \cdot \sqrt{\frac{C_0}{C_3}} \cdot d \quad (51\text{ c})$$
El problema de valores y funciones propias (47) con condiciones homogéneas mixtas en la frontera del hemi-elipsoide (48) (de Dirichlet sobre $\frac{\eta_1^2}{b_1^2} + \frac{\eta_2^2}{b_2^2} + \frac{(\eta_3 - d_*)^2}{b_3^2} = 1$ con $\eta_3 \geq d_*$ y de Neumann sobre $\frac{\eta_1^2}{b_1^2} + \frac{\eta_2^2}{b_2^2} = 1$ con $\eta_3 = d_*$) se puede resolver en términos de funciones de Lamé separando variables mediante coordenadas elípticas [8] [11]. Debido a la simetría espacial que existe en este caso, las soluciones que buscamos son las mismas que se obtienen resolviendo el problema sobre el elipsoide completo

$\frac{\eta_1^2}{b_1^2}+\frac{\eta_2^2}{b_2^2}+\frac{(\eta_3-d_*)^2}{b_3^2}\leq 1$ con condiciones homogéneas de Dirichlet sobre su frontera $\frac{\eta_1^2}{b_1^2}+\frac{\eta_2^2}{b_2^2}+\frac{(\eta_3-d_*)^2}{b_3^2}=1$. No obstante, para los fines de la presente investigación, es suficiente aplicar los resultados presentados en la referencia [20] para acotar los valores y las funciones propias de un problema del tipo $-\nabla^2 u_n = \nu_n{}^2\cdot u_n$ en un dominio Ω, con condiciones homogéneas de Dirichlet sobre $\partial\Omega$. Es posible acotar inferior y superiormente los valores propios recurriendo a regiones para las cuales el problema posee una solución analítica conocida. Supóngase una familia de regiones $\Omega(\varepsilon)$, donde ε es un parámetro real (o un conjunto de tales parámetros). Resolvemos el problema $-\nabla^2 u(\vec{r})=\nu^2\cdot u(\vec{r})$ sobre $\Omega(\varepsilon)$ con la restricción $u(\vec{r})=0$ para todo $\vec{r}\in\partial\Omega(\varepsilon)$. Se obtiene un conjunto de funciones propias $u_n(\vec{r};\varepsilon)$ y de valores propios correspondientes $\nu_n{}^2(\varepsilon)$. Si las dimensiones de las regiones dependen en forma regular del parámetro ε, lo mismo ocurre con los valores propios $\nu_n{}^2(\varepsilon)$ y con las funciones propias $u_n(\vec{r};\varepsilon)$. Entonces es posible demostrar (ver, por ejemplo, la referencia [11]) que si $\Omega(\varepsilon_1)\subset\Omega(\varepsilon)\subset\Omega(\varepsilon_2)$, donde la inclusión es en sentido estricto, los valores propios correspondientes al mismo índice n (o índice múltiple l,m,n) verifican la desigualdad estricta $\nu_n{}^2(\varepsilon_1)>\nu_n{}^2(\varepsilon)>\nu_n{}^2(\varepsilon_2)$. Por ejemplo, si $\Omega(\varepsilon)$ es un elipsoide de semiejes a, b y c podemos tomar como región $\Omega(\varepsilon_1)$ el paralelepípedo rectangular con el mismo centro y lados $\frac{2\cdot a}{\sqrt{3}}$, $\frac{2\cdot b}{\sqrt{3}}$ y $\frac{2\cdot c}{\sqrt{3}}$; y como región $\Omega(\varepsilon_2)$ el paralelepípedo rectangular análogo pero con lados $2\cdot a$, $2\cdot b$ y $2\cdot c$. Como puede verse en las referencias [8] y [11], si Ω es un paralelepípedo rectangular de lados $2\cdot a$, $2\cdot b$ y $2\cdot c$ los valores propios son:

$$\nu_{l,m,n}{}^2=\frac{\pi^2}{4}\cdot\left(\frac{l^2}{a^2}+\frac{m^2}{b^2}+\frac{n^2}{c^2}\right) \tag{52}$$

Las funciones propias son:

$$u_{l,m,n}(x,y,z)=\sin\left(\frac{l\cdot\pi\cdot x}{2\cdot a}\right)\cdot\sin\left(\frac{m\cdot\pi\cdot x}{2\cdot b}\right)\cdot\sin\left(\frac{n\cdot\pi\cdot x}{2\cdot c}\right) \tag{53}$$

Entonces el valor propio $\nu_{l,m,n}(\varepsilon)$ del problema planteado sobre el elipsoide verifica $\nu_{l,m,n}{}^2(\varepsilon_2)<\nu_{l,m,n}{}^2(\varepsilon)<\nu_{l,m,n}{}^2(\varepsilon_1)$, es decir:

$$\frac{\pi^2}{4}\cdot\left(\frac{l^2}{a^2}+\frac{m^2}{b^2}+\frac{n^2}{c^2}\right)<\nu_{l,m,n}{}^2(\varepsilon)<\frac{3\cdot\pi^2}{4}\cdot\left(\frac{l^2}{a^2}+\frac{m^2}{b^2}+\frac{n^2}{c^2}\right) \tag{54}$$

(6) Regiones liminales y curvas intensidad-duración cuando el primer modo se puede considerar dominante

Como una primera aproximación a los problemas que plantea el umbral de estimulación del miocardio, teniendo en cuenta la anisotropía desigual, se asumirá que el primer modo domina la dinámica. Como consecuencia es posible desacoplarlo de los modos de orden superior, y entonces las ecuaciones (17 a) y (17 b) se reducen a las siguientes:

$$\tau_M \cdot \frac{dA_1}{dt} = -\lambda_1 \cdot A_1 + b \cdot I_{111} \cdot A_1^2 - c \cdot I_{1111} \cdot A_1^3 - \alpha \cdot I_{111} \cdot A_1 \cdot B_1 + K_1 \cdot i(t) \qquad (55\ a)$$

$$\tau_w \cdot \frac{dB_1}{dt} = A_1 - \frac{c}{b} \cdot A_1^2 - \gamma \cdot B_1 \qquad (55\ b)$$

$$I_{1,1,1} = \int_B \varphi_1 \cdot \varphi_1 \cdot \varphi_1 \cdot dV \qquad (55\ c) \qquad\qquad I_{1,1,1,1} = \int_B \varphi_1 \cdot \varphi_1 \cdot \varphi_1 \cdot \varphi_1 \cdot dV \qquad (55\ d)$$

Las integrales I_{111}y I_{1111} son positivas porque φ_1, que no cambia de signo en el interior de la región de influencia B del electrodo sobre el tejido excitable, se toma positiva.
El parámetro geométrico K_1 y el coeficiente sin dimensiones λ_1 vienen dados por:

$$K_1 = \int_B \varphi_1(\vec{r}) \cdot K_0(\vec{r}) \cdot dV + \int_{\partial B_1} \varphi_1(\vec{r}) \cdot S_0(\vec{r}) \cdot dS \qquad (55\ e) \qquad y \qquad \lambda_1 = 1 + \mu_1^2 \qquad (55\ f)$$

En (55 f), $\mu_1{}^2$ es el valor propio positivo correspondiente a la función propia normalizada de primer orden φ_1 del operador de Sturm-Liouville introducido en la parte 4 de este trabajo.
Los factores de forma modificados que aparecen en (55 c) se relacionan con los factores de forma de volumen y de superficie mediante las ecuaciones ya vistas en la parte 4:

$$\mathrm{K}_0(\vec{r}) = \nabla \bullet \left(\frac{R_M}{\chi_M} \cdot \tilde{D} \bullet \vec{F}(\vec{r}) \right) \qquad y \qquad S_0(\vec{r}) = \frac{R_M}{\chi_M} \cdot S(\vec{r})$$

Cuando se anula el pulso de corriente aplicado, el único punto de equilibrio de (55 a) y (55 b) es el origen (el estado de reposo de la membrana excitable). Un análisis análogo al efectuado en la referencia [19] para el modelo de membrana de Fitzhugh-Nagumo, permite concluir que el plano de fases se puede dividir en un conjunto de decaimiento y un conjunto amplificador, separados parcialmente por una curva umbral. Esa curva se puede aproximar por una barrera umbral recta, como la que se sugiere el croquis de la Figura 4.
Los estados en principio accesibles por pulsos de corriente catódicos y anódicos, aplicados a través de electrodos de marcapaso, se indican como regiones grises en el plano de estados. Tanto el conjunto de estados accesibles mediante pulsos catódicos como el conjunto de estados accesibles mediante pulsos anódicos atraviesan el conjunto de decaimiento a partir del origen y alcanzan el conjunto amplificador.
(El análisis detallado de la dinámica, análogo al efectuado para una fibra nerviosa en la referencia [19] se presentará en otro trabajo).

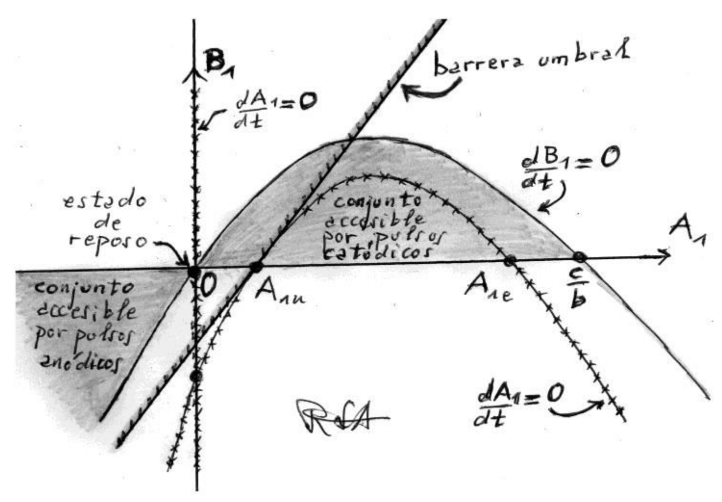


Figura 4

(6.1) Regiones liminales para el modelo de miocardio con anisotropía desigual.

Como puede verse en el croquis de la Figura 4, la barrera umbral es tangente, en uno de los dos puntos donde esa curva corta el eje A_1, a la curva:

$$B_1 = \frac{1}{\alpha \cdot I_{111}} \cdot \left(-\lambda_1 + b \cdot I_{111} \cdot A_1 - c \cdot I_{1111} \cdot A_1^2 \right) \qquad (56)$$

De (56), se obtiene para la barrera umbral la fórmula: $B_1 \approx \frac{dB_1(A_{1,u})}{dA_1} \cdot (A_1 - A_{1,u})$ (57)

Ese punto $A_{1,u}$, **si existe**, es uno de los puntos de equilibrio de la ecuación que describe la dinámica de la membrana cuando la variable de recuperación permanece fija en su valor de reposo $B_1 = 0$ y el pulso estimulador ya ha cesado:

$$\tau_M \cdot \frac{dA_1}{dt} = -\lambda_1 \cdot A_1 + b \cdot I_{111} \cdot A_1^2 - c \cdot I_{1111} \cdot A_1^3 \qquad (58)$$

El estado de reposo $A_1 = 0$ siempre es un punto de equilibrio estable. Si el discriminante $\Delta = \left(\frac{b \cdot I_{111}}{2c I_{1111}} \right)^2 - \frac{1}{c \cdot I_{1111}} \cdot \left(1 + \mu_1^2 \right)$ es positivo (tener en cuenta (55 f) para relacionar λ_1 con μ_1^2), hay otros dos puntos de equilibrio, uno inestable $A_{1,u} = \frac{b \cdot I_{111}}{2c I_{1111}} - \sqrt{\Delta}$ y otro estable $A_{1,e} = \frac{b \cdot I_{111}}{2c I_{1111}} + \sqrt{\Delta}$. (Esto, y sus consecuencias sobre la dinámica del umbral, ya fue estudiado en detalle en la referencia [20] para un sincicio eléctrico homogéneo e isótro-

po.)

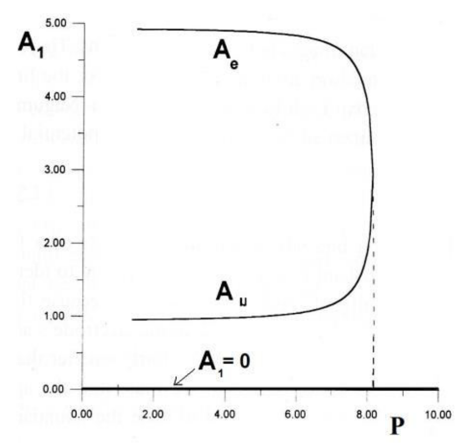


Figura 5. Diagrama cualitativo que muestra una bifurcación global de las amplitudes de equilibrio del modo dominante en función del valor propio del modo dominante.

La Figura 5, tomada de la referencia [20], muestra un diagrama de bifurcación de las tres amplitudes de equilibrio en función de un parámetro proporcional a μ_1. Reinterpretando el significado de μ_1, el diagrama resulta aplicable cuando el sincicio funcional es anisótropo y heterogéneo.

La línea punteada vertical en la Figura 5 asciende desde un valor crítico del parámetro P, que corresponde al valor crítico[2] $\mu_{1,c}{}^2 = \left(\frac{b^2 \cdot I_{111}{}^2 \cdot I_{1111}}{4 \cdot c^2} \right) - 1$ del parámetro $\mu_1{}^2$, hasta el punto donde se produce una bifurcación global del umbral. Para ese valor de $\mu_1{}^2$ se anula el discriminante Δ. Para valores mayores del parámetro el umbral desaparece. Para valores menores, además de la rama coincidente con el eje de abscisas y correspondiente al estado de reposo, se tienen dos ramas adicionales: la inferior corresponde al umbral y la superior a un estado excitado estable que resulta posible cuando no hay recuperación de la membrana de las células excitables.

Cuando el tejido presenta anisotropía desigual y puede considerarse en primera aproximación homogéneo, para las regiones de influencia y los valores propios analizados en las partes 5.2 y 5.3 de este trabajo, asumiendo iguales propiedades eléctricas en las direcciones ortogonales a la dirección de la fibra tanto en el continuo intracelular como en el continuo extracelular, el valor propio $\mu_1{}^2 = \frac{R_M}{\chi_M} \cdot C_0 \cdot \nu_{111}{}^2$ del modo dominante, aplican-

---

[2] En lo que sigue se supone que ese valor crítico es **siempre positivo**.

do la ecuación (54) queda acotado inferiormente por $\frac{R_M}{\chi_M}\cdot C_0\cdot\frac{\pi^2}{4}\cdot\left(\frac{1}{b_1^{\,2}}+\frac{1}{b_2^{\,2}}+\frac{1}{b_3^{\,2}}\right)$ y superiormente por $\frac{R_M}{\chi_M}\cdot C_0\cdot\frac{3\cdot\pi^2}{4}\cdot\left(\frac{1}{b_1^{\,2}}+\frac{1}{b_2^{\,2}}+\frac{1}{b_3^{\,2}}\right)$.

Con suficiente aproximación para los propósitos del presente trabajo y teniendo en cuenta las estimaciones (51 a), (51 b) y (51 c) de las dimensiones b_1, b_2 y b_3 del hemi-elipsoide de influencia obtenemos finalmente:

$$\mu_1^{\,2}\approx\frac{5\cdot\pi^2}{8}\cdot\frac{R_M}{\chi_M}\cdot\left(C_1\cdot\frac{G_2}{G_1}+\frac{5}{4}\cdot C_2\right)\cdot\frac{1}{d^2} \tag{59}$$

Entonces la condición para que el sistema sea excitable puede resumirse así siendo $\mu_{1,c}^{\,2}=\left(\frac{b^2\cdot I_{111}^{\,2}\cdot I_{1111}}{4\cdot c^2}\right)-1$:

$$\frac{R_M}{\chi_M}\cdot\left(C_1\cdot\frac{G_2}{G_1}+\frac{5}{4}\cdot C_2\right)\cdot\frac{1}{d^2}<\frac{8\cdot\mu_{1,c}^{2}}{5\cdot\pi^2} \tag{60}$$

Como se hizo ya en la referencia [20], se denominará **región crítica o región liminal** a una región tal que una despolarización en una región estrictamente incluida en ella no puede producir la excitación del tejido, mientras que una despolarización en una región en cual la región crítica se encuentra estrictamente incluida, puede producir excitación. El valor propio $\mu_1^{\,2}$ correspondiente a una región crítica es el valor crítico $\mu_{1,c}^{\,2}=\left(\frac{b^2\cdot I_{111}^{\,2}\cdot I_{1111}}{4\cdot c^2}\right)-1$. La combinación de parámetros geométricos y bio-eléctricos que hacen que una región de influencia hemi-elipsoidal sea una región crítica verifica la igualdad:

$$\frac{R_M}{\chi_M}\cdot\left(C_1\cdot\frac{G_2}{G_1}+\frac{5}{4}\cdot C_2\right)\cdot\frac{1}{d^2}=\frac{8\cdot\mu_{1,c}^{2}}{5\cdot\pi^2} \tag{61}$$

Para cada región de influencia despolarizada por acción de un foco ectópico o de un electrodo externo, que incluya estrictamente a una región crítica, la excitación eléctrica del tejido es posible y hay un **estado umbral** para el sincicio con anisotropía desigual. Hay muchas regiones de influencia en esas condiciones, y a cada una le corresponde un patrón espacial umbral de despolarización de las membranas excitables. Por tanto, al igual que para el sincicio isótropo estudiado en [20], **no hay un único estado umbral**, sino una **familia de estados umbral**.

(6.2) Curvas intensidad duración para el modelo con anisotropía desigual.

Si una órbita atraviesa la barrera umbral (57), proveniente del conjunto de puntos accesibles situados por encima de dicha barrera, se desencadena un potencial de acción: la estimulación es exitosa. Si retorna al origen sin alcanzar la barrera umbral no se produce el

potencial de acción: la estimulación fracasa. En principio, de acuerdo con este modelo, una órbita puede alcanzar la barrera umbral comenzando en un estado accesible tanto por aplicación de un pulso catódico (excitación catódica de cierre) como por aplicación de un pulso anódico (excitación anódica de apertura). La excitación catódica de apertura, la excitación anódica de cierre y la excitación anódica de apertura debido al efecto del movimiento de los cátodos virtuales una vez interrumpido el pulso anódico, requieren añadir al menos un modo adicional al análisis modal, en forma análoga a como se hizo en las referencias [18] y [19] para la estimulación de fibras nerviosas con el propósito de estudiar situaciones análogas aunque bastante más simples que las que se deben considerar en el caso de la electro-cardiología.
El propósito de esta serie de trabajos sobre la estimulación eléctrica del miocardio, es estudiar, desde un punto de vista teórico-analítico cualitativo, las dinámicas justo hasta el umbral, pero no más allá. Como consecuencia se puede hacer una aproximación lineal a la dinámica en el conjunto de decaimiento, en torno al origen, **reteniendo la barrera umbral**, como se hizo y fundamentó en las referencias [14], [17], [18], [19] y [20]:

$$\tau_M \cdot \frac{dA_1}{dt} = \lambda_1 \cdot A_1 + K_1 \cdot i(t) \qquad (62\ a) \qquad\qquad \tau_w \cdot \frac{dB_1}{dt} = A_1 - \gamma \cdot B_1 \qquad (62\ b)$$

Introduciendo un vector columna de estados $\vec{x}(t)$ de componentes $A_1(t)$ y $B_1(t)$, junto con la distancia p entre el estado de reposo (el origen del plano de estados) y la barrera umbral, la condición necesaria y suficiente para que en algún instante t_* el estado $\vec{x}(t_*)$ pase por la barrera umbral es que $\vec{n}^T \vec{x}(t_*) = p$, donde $\vec{n}$ es un vector unitario columna en el plano de estados que es ortogonal a la barrera umbral y apunta hacia el interior del conjunto amplificador, y $\vec{n}^T$ es el vector unitario traspuesto (versor fila). Ver Figura 6.

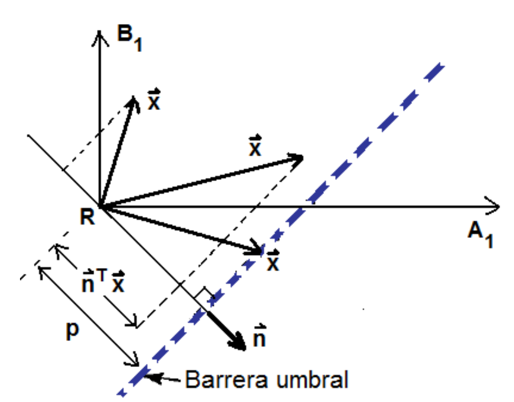


Figura 6. Esquema de la construcción geométrica que se utiliza para deducir la condición que debe cumplir un pulso estimulador justo umbral.

La integración del sistema de ecuaciones diferenciales (62 a) y (62 b) junto con la aplicación de la condición necesaria y suficiente para que un pulso estimulador que comienza

en el instante $t = 0$ sea justo umbral $\max_{t\in[0,+\infty)} \left\{\vec{n}^T \vec{x}(t)\right\} = p$, siguiendo el procedimiento desarrollado en la referencia [19], después de varios pasos de cálculo que son formalmente iguales a los detallados en la mencionada referencia, permite deducir la siguiente condición para un pulso justo umbral aplicado a través de un electrodo de marcapaso:

$$\max_{t\in[0,+\infty)} \left\{ \int_0^t G(t-u)\cdot i(u)\cdot du \right\} = Q_{U,0} \qquad (63)$$

La condición (63) es un ejemplo de la funcional de excitación introducida por el autor en el marco de la cardio-estimulación eléctrica crónica [12] [13] y extendida posteriormente a la estimulación de fibras nerviosas y musculares esqueléticas [14] [18] [19].
Aquí la función de respuesta impulsiva $G(t)$ viene dada por:

$$G(t) = \frac{\kappa_1}{\kappa_1 - \kappa_2}\cdot e^{-\kappa_1\cdot t} - \frac{\kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2}\cdot e^{-\kappa_2\cdot t} \qquad (64)$$

Por definición: $\kappa_1 = \frac{1}{\tau_M}\cdot\left(1+\mu_1^2\right)$ (65 a) $\kappa_2 = \frac{\gamma}{\tau_w}$ (65 b)

En general, como τ_w es un orden de magnitud mayor que τ_M, mientras que $1+\mu_1^2$ es mayor que γ, cabe esperar que κ_1 sea un orden de magnitud mayor que κ_2.
La figura 7, tomada de la referencia [19] (pero aplicable también en el caso que estamos considerando desde un punto de vista cualitativo), presenta las propiedades más importantes de la función de respuesta impulsiva.

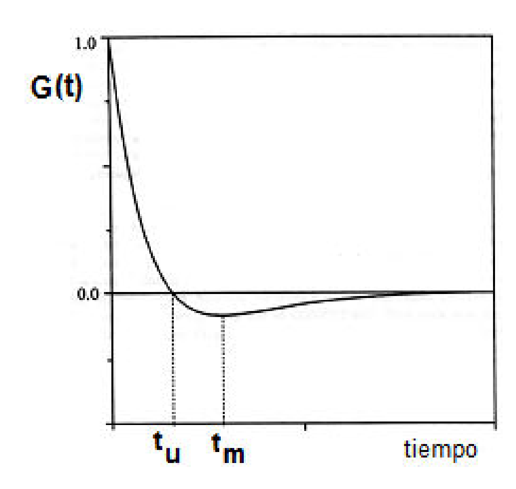


Figura 7. Gráfica de la función de respuesta impulsiva donde aparecen el tiempo útil hasta la reobase t_u y el instante t_m donde la función presenta su mínimo.

Para un pulso rectangular de corriente catódica aplicado durante el intervalo $[0, t_P]$, de la ecuación (63) se desprende de una fórmula para la correspondiente curva intensidad-duración:

$$[i]_c(t_P) = \frac{Q_{U,0}}{\int_0^{t_P} G(u)\cdot du} \quad (t_P \le t_u) \quad (66\ a) \qquad [i]_{c,R} = [i]_c(t_u) = \frac{Q_{U,0}}{\int_0^{t_u} G(u)\cdot du} \quad (t_P > t_u) \quad (66\ b)$$

De la ecuación (66 a) y del signo positivo de $G(t)$ mientras $t_P \le t_u$, se deduce que la amplitud umbral $[i]_c(t_P)$ decrece monótonamente a medida que la duración del pulso se incrementa. De la ecuación (66 b) se deduce que la amplitud umbral permanece constante en su valor mínimo $[i]_{c,R}$ (reobase catódica) una vez que la duración del pulso supera el valor t_u (de ahí la designación de tiempo útil hasta la reobase). El **tiempo útil hasta la reobase** de la Figura 7 se puede estimar a partir de la fórmula $t_u \approx \frac{1}{(\kappa_1 - \kappa_2)} \ln \frac{\kappa_1}{\kappa_2}$ y el instante en el que se produce el mínimo de $G(t)$ se puede estimar mediante $t_m \approx 2.t_u$

El parámetro $Q_{U,0}$ se puede interpretar como el límite de la carga que debe entregar un pulso catódico justo umbral de duración tendiente a cero: $Q_{U,0} = \lim_{t_P \downarrow 0} (t_P \cdot [i]_c(t_P))$

En el caso del modelo de miocardio con anisotropía desigual, estimulado mediante un electrodo de marcapaso, la carga umbral límite viene dada por:

$$Q_{U,0} = \frac{\tau_M \cdot A_{1,u}}{K_1} \quad (67)$$

La constante de tiempo para la estimulación catódica $t_{s,c} = \frac{Q_{U,0}}{[i]_{c,R}}$ y el denominado parámetro sigma catódico $\sigma_c = \frac{[i]_c(t_s)}{[i]_{c,R}}$ también se expresan mediante fórmulas analíticas en función de los parámetros del modelo matemático del umbral. En las referencias [14] y [19] se presenta un análisis matemático de las curvas amplitud umbral versus duración del pulso anódico, para la excitación anódica de apertura debida al efecto de la variable de recuperación, que es formalmente aplicable también en este caso. Pero como en el caso del miocardio cabe esperar que κ_1 sea al menos un orden de magnitud mayor que κ_2, el umbral de estimulación anódica de apertura por el mecanismo que involucra solamente la variable de recuperación de la membrana origina amplitudes umbral que superan ampliamente las originadas por el mecanismo de excitación anódica de apertura por desplazamiento de los cátodos virtuales. Este último mecanismo depende del grado elevado de anisotropía desigual que presenta el miocardio ventricular considerado en el presente trabajo.

Si se desprecia κ_2 respecto de κ_1, $G(t) \approx e^{-\kappa_1 \cdot t}$ En este caso las fórmulas (66 a) y (66 b) se reduce a una sola:

$$[i]_c(t_P) \approx \frac{[i]_{c,R}}{1 - e^{-\frac{t_P}{t_{s,c}}}} \quad (68)$$

La constante de tiempo viene dada por la fórmula: $$t_{s,c} \approx \frac{\tau_M}{1+\mu_1^2} \qquad (69)$$

La reobase correspondiente verifica: $$[i]_{c,R} \approx \frac{\left(1+\mu_1^2\right)\cdot A_{1,u}}{K_1} \qquad (70)$$

En principio las fórmulas (68), (69) y (70) se pueden aplicar a un miocardio heterogéneo con anisotropía desigual, si se calculan los parámetros que allí aparecen. Para un modelo homogéneo y anisótropo con propiedades bio-eléctricas iguales en las direcciones perpendiculares a las fibras, teniendo en cuenta la expresión (59) para $\mu_1{}^2$, las fórmulas (69) y (70) se reducen a:

$$t_{s,c} \approx \frac{\tau_M \cdot d^2}{\frac{5\cdot\pi^2}{8}\cdot\frac{R_M}{\chi_M}\cdot\left(C_1\cdot\frac{G_2}{G_1}+\frac{5}{4}\cdot C_2\right)+d^2} \qquad (71)$$

$$[i]_{c,R} \approx \frac{\left(\frac{5\cdot\pi^2}{8}\cdot\frac{R_M}{\chi_M}\cdot\left(C_1\cdot\frac{G_2}{G_1}+\frac{5}{4}\cdot C_2\right)+d^2\right)\cdot A_{1,u}}{d^2\cdot K_1} \qquad (72)$$

(7) Conclusiones

- El concepto de región crítica fue extendido a un sincicio heterogéneo y anisótropo y se obtuvo la fórmula (61) para estimar sus dimensiones en un caso de sincicio homogéneo con anisotropía desigual del tipo que se observa en el miocardio ventricular. Puede aplicarse para interpretar la **región liminal** hallada experimentalmente por Lindemans [7] y la fórmula (61) puede utilizarse para predecir sus dimensiones. Asimismo, se confirma la predicción de una mayor vulnerabilidad del miocardio respecto de posibles focos ectópicos que despolaricen las membranas en una región adyacente a la frontera, que frente a focos ectópicos de la misma intensidad que despolaricen las membranas en una región de igual volumen alejada de la frontera.

-Sustitúyase d por $\chi\cdot\left(r_0+e\right)$ en la fórmula (71) para la constante de tiempo de la curva intensidad-duración por excitación catódica de cierre, donde r_0 es el denominado radio eléctrico del electrodo [13] [14] [15] [16] , e es una medida del espesor del casquete de tejidos no excitables interpuestos entre la superficie del electrodo de marcapaso y el miocardio excitable y χ es un número próximo a uno que es mayor en la estimulación bipolar respecto de la unipolar. El resultado que se obtiene explica la mayor parte de los resultados experimentales sobre las constantes de tiempo para la estimulación catódica de cierre [10] [13] [14] [15] y predice algunos resultados nuevos que tendrían que ser contrastados contra los datos obtenidos en experimentos específicos.

-Téngase en cuenta que, a medida que d aumenta, $\frac{A_{1,u}}{d^2 \cdot K_1}$ disminuye rápidamente (respecto de la escala en la que varía d^2) hacia un límite independiente de d. Como consecuencia, la reobase, en función de d, se expresa como la suma de un término prácticamente independiente de d y un término prácticamente proporcional a d^2. Sustitúyase en la fórmula (72) d por $\chi \cdot (r_0 + e)$. Con esta sustitución la fórmula (72) explica los resultados experimentales sobre la dependencia de la reobase, para la excitación catódica de cierre, del radio del electrodo, el espesor del casquete de tejidos no excitables y la modalidad (uni o bipolar) de estimulación cardíaca [13] [14] [15].
-Se confirma lo expresado en la referencia [20] sobre el concepto de región de influencia de un electrodo externo sobre el miocardio, sobre la familia de estados umbral para un mismo corazón, en un mismo estado fisiológico o fisiopatológico (la familia de estados umbral depende de la forma, dimensiones y distancia del electrodo al miocardio) y la distinción entre un concepto global del umbral de excitabilidad del miocardio y un concepto local de ese umbral. No obstante, la región de influencia cuando se tiene en cuenta la anisotropía desigual depende fundamentalmente del factor de forma de volumen, que no existe en un modelo homogéneo e isótropo como el estudiado en la referencia [20].
-Resta por analizar la dinámica del umbral añadiendo amplitudes de modo de orden superior, para poder investigar las excitaciones anódica de cierre, catódica de apertura y anódica de apertura sobre el miocardio ventricular. Todo esto será motivo para otro trabajo.

(8) Referencias bibliográficas

[1] R. Aliev y A. Panfilov, "A simple two-variable model of cardiac excitation", *Chaos Solitons and Fractals*, Vol. 7, Nº 3, pp 293-301, 1996.
[2] H. Antoni, "Electrical properties of the heart", capítulo 5 en J. P. Reilly, "Applied Bioeletricity: from electrical stimulation to electropathology" New York: Springer-Verlag, 1998.
[3] I. Efimov, M. Kroll y P. Tchou (Eds.) "Cardiac bioelectric therapy", New York: Springer, 2009.
[4] M. Forde y P. Ridgely, "Implantable cardiac pacemakers", en J. Bronzino (Ed), The Biomedical engineering handbook, volumen 2 ("Medical Devices and Systems"), 3ª Ed, Boca Raton: CRC, 2006.
[5] C. Henriquez y W. Ying, "The bidomain model of cardiac tissue: from microscale to macroscale", capítulo 5.1 en I. Efimov, M. Kroll y P. Tchou (Eds.) "Cardiac bioelectric therapy", New York: Springer, 2009.
[6] D. Janks y B. Roth, "The bidomain theory of pacing", capítulo 2.1 en I. Efimov, M. Kroll y P. Tchou (Eds.) "Cardiac bioelectric therapy", New York: Springer, 2009.
[7] F.Lindemans "Electrical stimulation of heart muscle", Ph.D. Thesis, Uthretch: Elinkwijk, 1977.

[8] A. Polyanin y A. Manshirov, “Handbook of mathematics for engineers and scientists”, Boca Raton: CRC, 2007.
[10] J. P. Reilly, “Cardiac sensitivity to electrical stimulation”, capítulo 6 en J. P. Reilly, “Applied Bioelectricity: from electrical stimulation to electropathology” New York: Springer-Verlag, 1998.
[11] I. Stakgold y M. Holst, “Green’s functions and boundary value problems”, 3ª Ed, New York: Wiley, 2011.
[12] R. Suárez-Antola, “Fundamentos biomatemáticos de la cardio-estimulación eléctrica crónica”, capítulo 8 en O. Fiandra y otros, “Marcapasos Cardíacos”, Montevideo: CCC, 1985.
[13] R. Suárez-Antola, “*Fundamentos biofísicos para el estudio de la excitabilidad eléctrica y la propagación del potencial de acción en el miocardio*”, Tesis de maestría, UdelaR, Montevideo, Uruguay, 1991. DOI: 10.13140/2.1.4211.2962
[14] R. Suárez-Antola “*Umbrales: Contribuciones al estudio de la excitación y la propagación de la actividad eléctrica en los tejidos biológicos estimulados por electrodos externos*”. Tesis de doctorado, UdelaR, Montevideo, Uruguay, 1994. DOI: 10.13140/2.1.2572.8968
[15] R. Suárez-Ántola, “The time constants for cathodic make stimulation of electrical syncytia: an application to cardiac pacing”, *Proceedings of the 2006 Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4031-4034, 2006.
[16] R. Suárez Ántola, “Sensing bioelectric signals with concave electrodes II: Experimental and analytical approaches to electrode design”, *Revista Iberoamericana de Sensores*, vol. 6, Nº 1, pp. 114-121, 2008.
[17] R. Suárez-Antola, “A nonlinear modal analysis of threshold dynamics for cardiac tissue excited by external electrodes”, *Proceedings of the Annual Meeting of the German Biophysical Society*, Göttingen (DE), 2012. DOI: 10.13140/2.1.2413.0566
[18] R. Suárez Ántola, “Análisis modal de la estimulación eléctrica y magnética de fibras nerviosas a partir de la ecuación del cable homogeneizada. Parte I: Una variable de estado”, Revista de la Sociedad Científica del Paraguay, Tercera Época, volumen 17, Nº 2, pp. 129-154, 2012.
[19] R. Suárez Ántola, “Análisis modal de la estimulación eléctrica y magnética de fibras nerviosas a partir de la ecuación del cable homogeneizada. Parte II: Dos variables de estado”, Revista de la Sociedad Científica del Paraguay, Tercera Época, volumen 18, Nº 1, pp. 17-46, 2013.
[20] R. Suárez Ántola, “Modelo físico-matemático de la dinámica del umbral de estimulación eléctrica del miocardio mediante electrodos de marcapaso. Parte I: Sincicio eléctrico isótropo y homogéneo”, Revista de la Sociedad Científica del Paraguay, Tercera Época, volumen 18, Nº 2, pp. 145-174, 2013.
[21] L. Tung, “The generalized activating function”, capítulo 2.3 en I. Efimov, M. Kroll y P. Tchou (Eds.) “Cardiac bioelectric therapy”, New York: Springer, 2009.
[22] D. Zipes y J. Jalife (Eds), “Cardiac electrophysiology: from cell to bedside”, 6ª Ed. New York: Elsevier, 2013.

Rev. Soc. Cient. Paraguay. Tercera Época. 2016; 21(2) ISSN 0379-9123

Modelo fisicomatemático de la dinámica del umbral de estimulación eléctrica del miocardio mediante electrodos de marcapaso. Parte III: Análisis del sistema electrodo-miocardio y aplicaciones al diseño de electrodos.

Threshold dynamics of myocardium stimulated by pacemaker electrodes: a physical-mathematical model. Part III: Analysis of the electrode-myocardium system and applications to electrode design.

Roberto Suárez Ántola

robertosua@gmail.com

Resumen: En esta tercera parte de la serie se utilizan algunos de los resultados obtenidos en los dos artículos precedentes para analizar el sistema electrodo-miocardio y discutir, en el marco de este sistema, la influencia del tamaño, la forma, el material y la textura de los electrodos de marcapaso sobre los umbrales de captura tal como se determinan en la práctica clínica y se utilizan en la fijación de márgenes de seguridad aplicables en la estimulación crónica. Se indica brevemente cómo los resultados de este análisis pueden utilizarse para el diseño de electrodos de marcapaso y se presenta un ejemplo: el electrodo clotoide.

Palabras clave: Marcapasos cardíacos. Sistema electrodo-miocardio. Diseño de electrodos de marcapaso. Umbrales de excitabilidad globales y locales. Familias de estados umbral. Regiones liminales. Estimulación catódica de cierre. Curvas intensidad-duración. Electrodos cóncavos. Electrodo clotoide.

Abstract: In this third part of the series some of the results obtained in the previous papers are used to analyze the electrode-myocardium system and to discuss, in the framework of this system, the influence of the size, shape, material and texture of pacemaker electrodes on capture thresholds such as there are determined in clinical practice and used to establish safety margins in chronic cardiac pacing. Some brief indications about how the results of this analysis can be applied in pacemaker electrode design and one example is given: the clothoidal electrode.

Key words: Cardiac pacemakers. Electrode-myocardium system. Pacemaker electrodes design. Global and local excitability thresholds. Families of threshold states. Liminal regions. Cathodic make stimulation. Strength-duration curves. Concave electrodes. Clothoidal electrode.

(1) Introducción

La introducción del marcapaso cardíaco artificial para tratar trastornos del ritmo cardíaco fue una de las innovaciones médicas más importantes del siglo pasado.
Cuando el marcapaso natural del corazón no funciona bien y se produce una arritmia, los impulsos eléctricos del marcapaso artificial pueden restituir el ritmo cardíaco a valores adecuados. Como la estimulación eléctrica del corazón presenta un umbral, si se fija una

duración para el impulso, su amplitud debe superar un valor mínimo para que el equipo pueda capturar el miocardio, provocando un potencial de acción que se propague a toda la masa de músculo y pueda desencadenar una contracción ventricular adecuada para mantener la función de la bomba cardíaca.
Los marcapasos constan de un generador de impulsos eléctricos, un cable (o cables) en el interior de un catéter de un material aislante y un electrodo (o electrodos) en el extremo del cable (o cables).
Cuando el electrodo en el extremo es único, el circuito eléctrico se cierra, a través del conductor de volumen de los tejidos, entre ese electrodo que actúa como cátodo y un ánodo formado por parte de la superficie externa del generador de pulsos. La correspondiente modalidad de estimulación se denomina unipolar. Cuando el catéter presenta, además del electrodo en su extremo (cátodo), otro electrodo próximo al primero (ánodo), el circuito eléctrico a través de los tejidos se cierra entre esos dos electrodos. En este caso, la superficie externa del generador de pulsos se encuentra completamente aislada desde el punto de vista eléctrico. La modalidad de estimulación se denomina bipolar [1], [2].

Los primeros marcapasos artificiales relativamente exitosos, empleados en pacientes con la intención de controlar el ritmo cardíaco en forma crónica, fueron construidos durante la primera mitad del siglo pasado. Tenían la unidad generadora de los trenes de impulsos eléctricos ubicada fuera del organismo. Esto limitaba mucho su practicidad y aumentaba el riesgo de infección, puesto que era necesario atravesar la piel con un cable para alcanzar el corazón con un electrodo. Los intentos por implementar un marcapasos totalmente incorporable en el interior de un organismo culminan en 1958 con la primera implantación clínica de un marcapasos artificial interno, diseñado por Rune Elmqvist, en Suecia [2]. A comienzos de 1960, Orestes Fiandra y Roberto Rubio implantaron a un paciente, en Uruguay, una versión mejorada del marcapasos sueco, también debida a Elmqvist. Se considera el primer implante de un marcapasos en América [3].

Durante los primeros 40 años del desarrollo de los marcapasos, tanto los ingenieros como los médicos tuvieron bastante éxito en definir y concretar las necesarias mejoras en el hardware y en el software, muchas veces por ensayo y error, sin una comprensión a fondo de los mecanismos subyacentes a la estimulación del músculo cardíaco [4].
Para avanzar en el diseño, construcción y empleo de los marcapasos artificiales se requiere una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes a la emergencia y propagación de los potenciales de acción en el miocardio, en las condiciones específicas debidas a la interacción entre los electrodos y el tejido miocárdico. La mayor parte de los problemas de investigación todavía abiertos involucran directa o indirectamente a los electrodos de marcapaso: la interfase entre la máquina y el corazón [1], [4]-[7].

Como se dijo en los dos artículos precedentes [4], [7], el propósito principal de esta serie es contribuir a una mejor comprensión de los problemas del umbral de estimulación eléctrica del miocardio a partir del análisis de un modelo matemático de la interacción entre el

electrodo de marcapaso y el tejido cardíaco excitable.
En esta tercera parte se utilizan algunos de los resultados obtenidos en los dos artículos mencionados para analizar el sistema electrodo-miocardio y discutir, en el marco de este sistema, la influencia del tamaño, la forma, el material y la textura de los electrodos de marcapaso sobre los umbrales de captura tal como se determinan en la práctica clínica y se utilizan en la fijación de márgenes de seguridad aplicables en la estimulación crónica. Se indica brevemente cómo los resultados de este análisis pueden utilizarse para el diseño de electrodos de marcapaso y se presenta un ejemplo: el electrodo clotoide.

Para comenzar conviene revisar algunos aspectos básicos. La Figura 1 muestra un esquema de un marcapaso con un único electrodo próximo al miocardio (electrodo unipolar), ubicado en el interior del ventrículo derecho, apoyado en el endocardio (estimulación endocárdica).

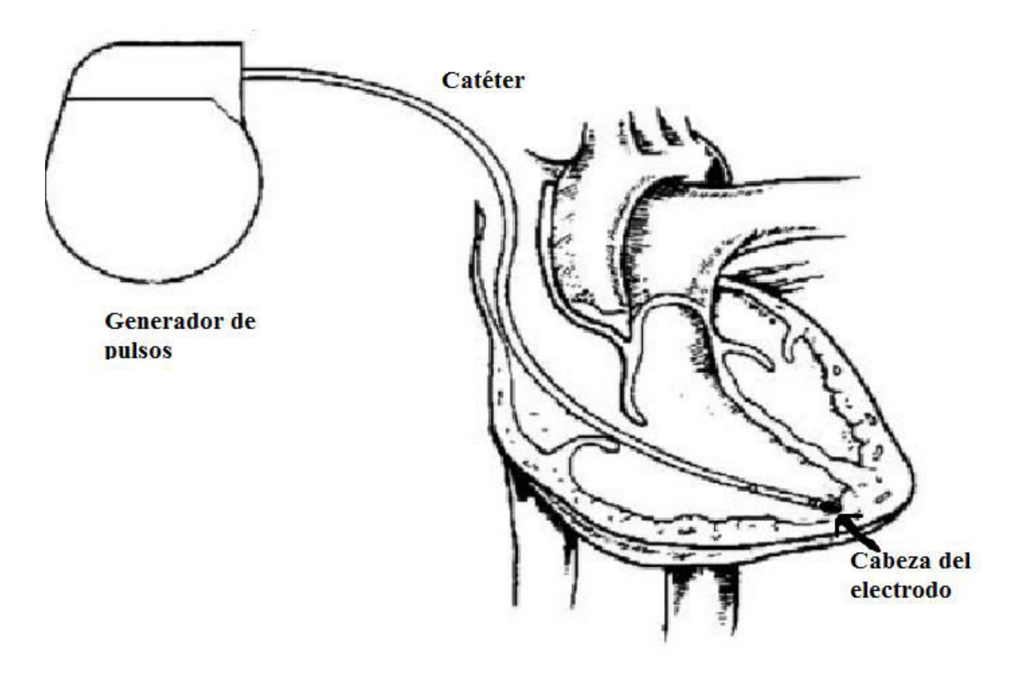


Figura 1 Esquema de un marcapaso con electrodo unipolar. La cabeza del electrodo actúa como cátodo y el generador de pulsos implantado actúa como ánodo.

La Figura 2 presenta un esquema del catéter con el cable conductor en su interior, la cabeza del electrodo junto con elementos de fijación pasiva al miocardio en un extremo y el conector con el generador de pulsos en el otro extremo.

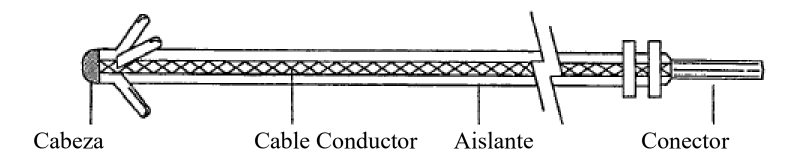


Figura 2 Esquema de un catéter con la cabeza de electrodo en uno de sus extremos y un conector para el generador de pulsos en el otro. Modificado de [2].

El catéter con el cable se puede hacer ingresar a través de la vena subclavia izquierda, entrando en la aurícula derecha a través de la vena cava superior, atravesando la correspondiente válvula aurículo-ventricular y alojando su extremo en el vértice anfractuoso del ventrículo derecho, donde los elementos de fijación del extremo del catéter contribuyen a mantenerlo en posición.
El par de electrodos (el electrodo unipolar en el extremo del catéter y el electrodo situado en la superficie externa del generador de pulsos) se emplea tanto para estimular el corazón como para medir la actividad eléctrica espontánea del miocardio.
En algunos casos se estimulan dos o más cámaras cardíacas utilizando varios catéteres en simultáneo [2].

En la estimulación crónica el generador de pulsos produce un tren de pulsos de voltaje controlado entre el ánodo y el cátodo, con una separación temporal entre pulsos y una duración de pulso adecuadas para el caso.
Si se fija una duración para el pulso estimulador, su amplitud debe superar un valor mínimo (umbral) para que el equipo pueda capturar el miocardio, provocando un potencial de acción que se propague a toda la masa de músculo. El umbral se suele determinar aplicando el pulso fuera de los períodos refractarios absoluto y relativo (umbral diastólico tardío). A menor duración del pulso, mayor resulta la amplitud umbral.
Si U_u representa la amplitud umbral de un pulso de voltaje controlado y t_p es su duración, la dependencia entre ambos se describe a menudo en la práctica clínica mediante la fórmula hiperbólica de Weiss-Lapicque:

$$U_u = U_{Rb} \cdot \left(1 + \frac{t_{cr,U}}{t_p}\right) \qquad (1)$$

En esta expresión el umbral se caracteriza mediante dos parámetros: U_{Rb} que es la amplitud reobásica (la amplitud umbral mínima, por debajo de la cual por larga que sea la duración del pulso estimulador, la captura ya no es posible) y $t_{cr,U}$ que es la cronaxia (duración del pulso de voltaje para la cual la amplitud umbral es el doble de la reobase). De acuerdo con la fórmula (1), la amplitud umbral disminuye y se aproxima a la reobásica a medida que la duración del pulso aumenta tendiendo a infinito. En la práctica la reo-

base de voltaje se alcanza para una duración finita (duración útil hasta la reobase de voltaje) que a menudo está próxima a los 2 ms. Las cronaxias toman valores de décimas de ms, generalmente valores comprendidos entre 0.2 y 0.5 ms. Las reobases de voltaje varían más, pero en general toman valores de voltios.

También se determinan los umbrales de pulsos de corriente controlada para diferentes duraciones de pulso. En la práctica clínica los resultados de las mediciones del umbral de corriente se suelen expresar también recurriendo a una fórmula de Weiss-Lapicque:

$$I_u = I_{Rb} \cdot \left(1 + \frac{t_{cr,I}}{t_p}\right) \qquad (2)$$

En esta fórmula I_{Rb} es la reobase de corriente (que en la práctica también se alcanza para una duración finita, la duración útil hasta la reobase de corriente) y $t_{cr,I}$ es la correspondiente cronaxia de corriente. Para un mismo sistema electrodo-miocardio, cuando se las determina en el mismo momento, por lo general la cronaxia de voltaje resulta algo menor (o a lo sumo igual) que la cronaxia de corriente [8].
En trabajos que describen los resultados de las determinaciones de curvas amplitud umbral versus duración para pulsos rectangulares de corriente controlada, más orientados hacia la electrofisiología cardíaca, se utiliza a veces la fórmula de Lapicque-Hill. El umbral de corriente se caracteriza mediante la misma reobase y la denominada constante de tiempo $t_{S,I}$, a través de la expresión:

$$I_u = \frac{I_{Rb}}{1 - e^{-\frac{t_p}{t_{S,I}}}} \qquad (3)$$

La constante de tiempo es proporcional a la cronaxia:

$$t_{S,I} = (\ln 2) \cdot t_{cr,I} \qquad (4)$$

Para una misma duración del pulso, los resultados experimentales aportan evidencia acerca de que los umbrales dependen, entre otras cosas de los siguientes factores [2], [6], [9]-[12]:

(1) La ubicación del electrodo en el interior de la cámara cardíaca estimulada.

(2) El estado del miocardio excitable, influido por metabolitos, señales endócrinas y neurales, globales y locales. Los ritmos circadianos, el sueño, el consumo de alimentos, la actividad física, la fiebre, las drogas, las emociones y otros factores inciden sobre los valores del umbral.

(3) La reacción inflamatoria desencadenada por la presencia del electrodo, que termina con la formación de un casquete de tejido fibroso no excitable en torno a la cabeza del electrodo.

(4) La mayor o menor rigidez del catéter.

(5) Las propiedades del electrodo que se encuentra en su extremo (tamaño, forma, material y textura).

(6) La distancia entre el electrodo y el tejido excitable.

(7) El procedimiento utilizado para determinar el umbral.
Cuando el umbral se mide comenzando por pulsos supra-umbrales cuya amplitud se disminuye hasta que el marcapaso pierde la captura del miocardio, los umbrales así determinados resultan inferiores respecto de los valores que se obtienen cuando el umbral se mide comenzando por pulsos sub-umbrales cuya amplitud se va incrementando hasta que el equipo logra capturar la actividad eléctrica del miocardio [13].

En consecuencia, las curvas amplitud umbral versus duración para pulsos de corriente y de voltaje controlado son una propiedad del sistema electrodo-miocardio considerado como un todo. Describen lo que puede denominarse **excitabilidad global** de ese sistema.
La excitabilidad global debe distinguirse de la **excitabilidad local**. Esta última es la excitabilidad definida a nivel de las membranas de las fibras miocárdicas donde se produce el patrón de polarización originado por el pulso estimulador.

La excitabilidad global se relaciona con la excitabilidad local a través de ciertas regiones críticas de células miocárdicas, cuyas membranas deben despolarizarse por encima del **umbral uniforme** de membrana para que se pueda originar un potencial de acción capaz de propagarse al resto de la masa del miocardio [4], [7], [14], [15].
Para discutir (teniendo en cuenta la distinción entre excitabilidad global y excitabilidad local) la influencia del tamaño, la forma, el material y la textura de los electrodos de marcapaso sobre los umbrales de captura, es conveniente comenzar por una descripción funcional del sistema electrodo-miocardio.

(2) Descripción funcional del sistema electrodo-miocardio.

Los electrodos y los tejidos biológicos del paciente forman un sistema cuyas propiedades eléctricas, electroquímicas, mecánicas y biológicas se deben tener en cuenta en el proceso de diseño de los electrodos de marcapaso.
Si se enfatiza el flujo de señales a través del sistema, se pueden distinguir cuatro subsistemas parcialmente superpuestos en el espacio. Ver Figura 3.

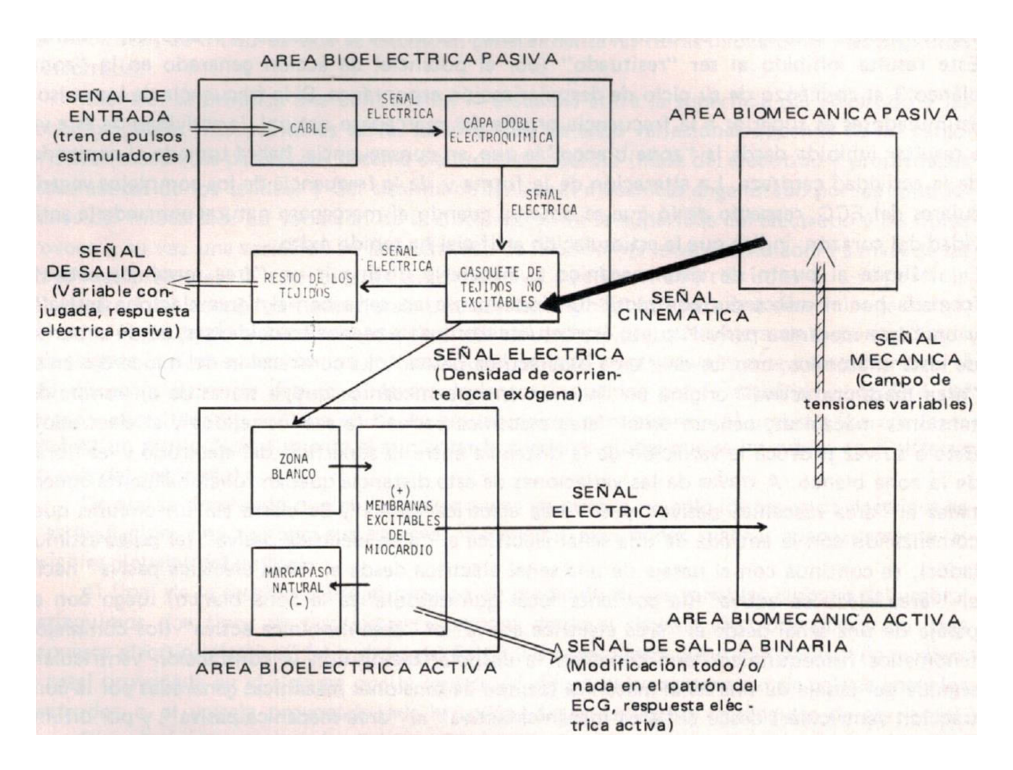


Figura 3: Esquema para una descripción funcional del sistema electrodo-miocardio [28].

(A) Un subsistema eléctrico pasivo, que denominamos **área bioeléctrica pasiva**. Está compuesta por cuatro módulos conectados en serie:

(1) El catéter con el cable y el electrodo activo (cátodo) en su extremo proximal al miocardio (a lo que se añade el cable del ánodo y el ánodo si la estimulación es bipolar).
(2) La interfase entre la superficie del electrodo activo y los tejidos biológicos.
(3) Un casquete de tejidos no excitables que se interpone entre la superficie del cátodo y el miocardio excitable, en la fase crónica de la estimulación consiste en una cápsula de tejido fibroso.
(4) El conductor de volumen formado por el resto de los tejidos, hasta el electrodo indiferente.

En el área bioeléctrica pasiva se pueden distinguir dos señales de entrada y una señal de salida. Una de las señales de entrada es eléctrica: es un pulso de corriente que atraviesa cada uno de los cuatro módulos situados entre el electrodo activo y el electrodo indiferente. La otra señal de entrada es cinemática, proviene del cuarto subsistema y será considerada luego de describir dicho subsistema. La señal de salida es una distribución espacial de corriente eléctrica que conecta este subsistema con el subsistema siguiente.

(B) Un subsistema eléctrico activo, que denominamos **área bioeléctrica activa**. Está

compuesto por tres módulos, con los dos primeros conectados en serie:
(1) El tejido cardíaco excitable situado próximo al cátodo, blanco de la estimulación.
(2) El resto del miocardio.
(3) La jerarquía de marcapasos naturales.
La señal eléctrica de salida desde el área bioeléctrica pasiva (el patrón de distribución de la densidad de corriente eléctrica en el conductor de volumen de los tejidos) es la señal de entrada al área bioeléctrica activa. En las membranas de las células miocárdicas próximas al electrodo la distribución de corrientes produce un patrón de polarización característico de la anisotropía desigual del tejido, considerada en uno de los artículos previos [39]. En el área bioeléctrica activa se pueden distinguir dos señales de salida: un patrón de ECG cuyas características permiten constatar si la captura del miocardio se ha producido o no, y una señal físico-química (potencial de acción) que conecta este subsistema con el siguiente.

(C) Un subsistema mecánico activo o **área biomecánica activa**. Formado por el músculo cardíaco contráctil, recibe la señal físico-química del área bioeléctrica activa y se contrae produciendo una señal mecánica consistente en un campo variable de esfuerzos que lo conecta con el subsistema siguiente.

(D) Un subsistema mecánico pasivo o **área biomecánica pasiva**. Incluye los tejidos que rodean la cabeza del electrodo activo y el catéter, considerados desde el punto de vista mecánico.
Recibe la señal mecánica proveniente del área biomecánica activa y produce una señal de salida cinemática. Esta señal cinemática entra en el área bioeléctrica pasiva donde se evidencia en una modificación del espesor de la cápsula de tejido no excitable interpuesto entre la superficie del electrodo activo y el miocardio excitable blanco de la estimulación. Esto hace variar la distancia electrodo-miocardio que aparece sumada al radio eléctrico del electrodo en las fórmulas para las reobases y las constantes de tiempo obtenidas en los dos artículos previos [4], [7].

Se cierra así un circuito de transferencia de señales, que comenzando con la entrada del pulso de corriente en el área bioeléctrica pasiva termina con una señal cinemática de entrada a esta misma área, proveniente del área biomecánica pasiva.
Este bucle de retroalimentación complica la construcción de un modelo matemático del sistema electrodo-miocardio durante la estimulación por electrodos de marcapaso, debido a que la distancia entre el electrodo y el miocardio excitable puede variar de un pulso a otro, dependiendo del grado de complacencia del catéter, de la frecuencia del tren de pulsos estimuladores, de la amplitud de la contracción del músculo cardíaco, de la ubicación y anclaje del electrodo, entre otros parámetros.

No obstante es posible abrir el lazo de retroalimentación considerando la distancia electrodo-miocardio excitable como una variable aleatoria, que toma un valor constante du-

rante la duración de un mismo pulso estimulador, aunque ese valor pueda modificarse de un pulso a otro. Esta constancia para un mismo pulso se debe a que los pulsos poseen una duración del orden de las milésimas de segundo, mientras que las fases del ciclo cardíaco y los fenómenos mecánicos en el sistema electrodo-miocardio se desarrollan en escalas del orden de las décimas de segundo.
Una consideración detallada de las escalas de tiempo que se pueden distinguir en la estimulación cardíaca crónica y que conviene tener en cuenta durante la construcción de modelos matemáticos de este proceso (microsegundos, milisegundos, décimas de segundo y horas) puede hallarse en las referencias [16], [17].

(3) La funcional de excitación y los pulsos umbral.

A partir de la formulación de las ecuaciones acopladas que describen el flujo de corriente eléctrica en el conductor de volumen de los tejidos y la polarización de las membranas excitables basada en el modelo de bidominio [18], de la región de influencia del electrodo sobre el miocardio excitable [15], de los resultados del análisis modal no lineal del umbral aplicado a las ecuaciones de bidominio (utilizando la región de influencia) y de la identificación de un modo dominante [4,7], se obtiene una condición que deben cumplir los pulsos de corriente eléctrica $i(t)$ introducidos en el área bioeléctrica pasiva para poder capturar la actividad eléctrica del miocardio justo en el umbral. Esa condición se formula en términos de una correspondencia que a cada función $i(t)$ le hace corresponder un escalar (una carga umbral límite): una funcional a la que el autor propuso denominar funcional de excitación [4], [7], [14], [15], [19], [20].
Si esta expresión se aplica a un tren de pulsos lo bastante separados como para que la influencia del pulso precedente no sea significativa, es suficiente considerar un único pulso aislado para analizar los fenómenos relacionados con el umbral. Por lo general, éste es el caso en la estimulación mediante electrodos de marcapaso. El pulso de corriente puede ser tanto un pulso de corriente controlada como el pulso de corriente asociado con un pulso de voltaje controlado.

El criterio de umbral basado en la funcional de excitación vincula la entrada al área bioeléctrica activa con una de las dos salidas de dicha área, la del tipo todo o nada, según que la captura del miocardio haya tenido o no éxito. Como se dijo en la sección 2 precedente, la respuesta de tipo todo o nada se pone en evidencia a través del patrón de ECG [5].
La funcional de excitación depende de los parámetros del sistema electrodo-miocardio como se explicó en la referencia [7].

En general, tanto en relación con la disminución del umbral como en relación con la energía disipada en los tejidos, en igualdad de las demás condiciones las formas de pulso de corriente que presentan una fase creciente hasta el final del pulso (por ejemplo, una forma trapezoidal creciente) son mejores que las formas de pulso de corriente que presentan fases decrecientes (por ejemplo, una forma trapezoidal decreciente) [11], [15].

(4) Análisis de los umbrales de captura mediante pulsos de corriente controlada.

Para un pulso rectangular de corriente catódica, después de varias simplificaciones que se desarrollan en la referencia [7], a partir del criterio de umbral basado en la funcional de excitación se desprende esta fórmula para la curva intensidad-duración, donde I_u representa la amplitud umbral de corriente y t_P representa la duración del pulso:

$$I_u(t_P) \approx \frac{I_{Rb}}{1 - e^{-\frac{t_P}{t_{S,I}}}} \tag{5}$$

La constante de tiempo viene dada por [7]:

$$t_{S,I} \approx \frac{\tau_M \cdot \left(\frac{d}{d_0}\right)^2}{1 + \left(\frac{d}{d_0}\right)^2} \tag{6}$$

La reobase viene dada por [7]:

$$I_{Rb} \approx \left(d_0^2 + d^2\right) \cdot \left(\frac{A_{1,u}}{K_1 \cdot d^2}\right) \tag{7}$$

En estas fórmulas τ_M es una constante de tiempo característica de la polarización uniforme de la membrana de la fibra miocárdica, $d = \gamma \cdot (r_0 + e)$ es una distancia formada a partir del radio eléctrico r_0 del electrodo [15, 21], de una medida del espesor e del casquete de tejidos no excitables, y de un factor sin dimensiones γ que toma valores próximos a uno[1]. Por otra parte, d_0 es la distancia para la cual la constante de tiempo $t_{S,I}$ es la mitad de la constante de tiempo de membrana.

De los resultados obtenidos en la referencia [7] para un modelo de miocardio homogéneo con anisotropía desigual, se desprende que d_0 es función de los parámetros que caracterizan las fracciones de volumen y las conductividades de los dominios intracelular y ex-

---

[1] Se puede estimar $\gamma \approx \frac{4}{3}$ para la estimulación monopolar con cátodo convexo [19], [20]. Es mayor en la estimulación bipolar respecto de la unipolar, y en general cabe esperar que aumente cuando las líneas de corriente en los tejidos tiendan a separarse respecto del eje del cátodo [14], [15].

tracelular, de la fracción de área χ_M de membranas excitables por unidad de volumen del bidominio cardíaco y de la resistencia R_M a la polarización de la unidad de membrana excitable en las proximidades del potencial de membrana de reposo[2]. Una estimación rápida del orden de magnitud de d_0 se puede obtener asumiendo isotropía. En ese caso $d_0 \approx \sqrt{\frac{45 \cdot \pi^2}{32} \cdot \frac{R_M}{\chi_M} \cdot C} = \sqrt{\frac{45}{32}} \cdot \pi \cdot \lambda_M$ siendo λ_M la constante de espacio del cable tridimensional equivalente al bidominio cardíaco. Poniendo $\lambda_M \approx 0{,}6\, mm$ ([14], [15]) se obtiene $d_0 \approx 2{,}23\, mm$.

Del análisis modal desarrollado en la referencia [7] se desprende que $A_{1,u}$ es un valor umbral de un modo dominante y K_1 describe el efecto de la geometría de la distribución de la densidad de corriente sobre la dinámica del modo dominante.

El producto de la reobase de corriente por la correspondiente constante de tiempo es la carga umbral límite:

$$Q_{U,0} = I_{Rb} \cdot t_{S,I} \approx \frac{\tau_M \cdot A_{1,u}}{K_1} \tag{8}$$

De la fórmula (6) se desprende que la constante de tiempo $t_{S,I}$ debería aumentar cuando $d = \gamma \cdot (r_0 + e)$ aumenta. Entonces, igualdad de las demás condiciones, la constante de tiempo debería aumentar con el radio del electrodo y con el espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio. También cabe esperar que sea algo mayor en el caso de estimulación bipolar, puesto que, en igualdad de las demás condiciones, γ es mayor que en el caso unipolar.

A medida que d aumenta, $\frac{A_{1,u}}{d^2 \cdot K_1}$ disminuye rápidamente (respecto de la escala en la que varía d^2) hacia un límite independiente de d [7]. Como consecuencia, la reobase, en función de d, se expresa como el producto de un término prácticamente independiente de d por un término proporcional a $d_0^2 + d^2$.

---

[2] Para un modelo de bidominio homogéneo y anisótropo, con anisotropía desigual, se obtiene la siguiente expresión para la distancia característica, cuando se supone que las fibras se disponen paralelas al plano que representa la frontera del miocardio próxima al electrodo y se asume un comportamiento eléctrico isótropo para direcciones perpendiculares al eje de las fibras:

$$d_0 \approx \sqrt{\frac{5 \cdot \pi^2}{8} \cdot \frac{R_M}{\chi_M} \cdot \left(C_1 \cdot \frac{G_2}{G_1} + \frac{5}{4} \cdot C_2 \right)}$$

El significado de los parámetros eléctricos C_1, C_2, G_1, G_2 se explica en las referencias [4], [7].

Entonces, de la fórmula (7) se desprende que, en igualdad de las demás condiciones, la reobase debería aumentar con el radio del electrodo, con el espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio y con el cambio en la modalidad de estimulación de monopolar a bipolar.

En general, para los electrodos convexos convencionales, la evidencia experimental confirma estas predicciones, tanto en el caso de la constante de tiempo como en el caso de la reobase [1], [6], [8], [9], [11], [12], [22], [23].

Al final de la sección 2 se dijo que la distancia electrodo-miocardio se podía considerar como una variable aleatoria: pese a que es posible suponer que esta distancia variable $\hat{e}$ toma un valor constante durante la duración de un mismo pulso estimulador, ese valor pueda modificarse aleatoriamente de un pulso a otro.
Es conveniente descomponer $\hat{e}$ en la suma de un valor promedio y una fluctuación aleatoria en torno a ese valor medio: $\hat{e} = \bar{e} + \hat{\xi}$
Representando por $E[\ ]$ la operación de tomar el valor medio (valor esperado o esperanza matemática) de una variable aleatoria, se tiene $E[\hat{\xi}] = 0$ puesto que $E[\hat{e}] = \bar{e}$.
Siendo aleatoria la distancia entre la cabeza del electrodo y el miocardio excitable, la reobase I_{Rb}, que depende del cuadrado de esa distancia, también es una variable aleatoria, proporcional a $d_0^2 + \gamma^2 \cdot (r_0 + \bar{e} + \hat{\xi})^2$.
Como consecuencia, el valor medio de la reobase es proporcional a $d_0^2 + \gamma^2 \cdot E\left[(r_0 + \bar{e} + \hat{\xi})^2\right] = d_0^2 + \gamma^2 \cdot (r_0 + \bar{e})^2 + E\left[\hat{\xi}^2\right]$: en igualdad de las demás condiciones, si $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ aumenta, el valor esperado de la reobase debería aumentar.
Ahora bien, el valor esperado $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ del cuadrado de la fluctuación en la distancia electrodo-miocardio depende del comportamiento del área biomecánica pasiva, que es un sistema mecánico sobre-amortiguado y forzado por las contracciones del miocardio [28].

Al ser un sistema sobre-amortiguado[3], la amplitud de la oscilación forzada disminuye cuando la frecuencia de la fuerza exterior (en este caso debida a la contracción cardíaca) aumenta. Entonces $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ debe decrecer cuando la frecuencia de contracción del miocardio aumenta.
Cuando se mide el umbral de estimulación comenzando con pulsos supra-umbrales cuya

[3] Sobre oscilaciones sobre-amortiguadas puede consultarse cualquier buen texto de física general de nivel universitario.

amplitud se va disminuyendo, se deben emplear trenes de pulsos repetidos a frecuencias que son mayores que las frecuencias de contracción espontánea del miocardio a la que se determinan los umbrales comenzando con pulsos sub-umbrales cuya amplitud se va aumentando. Así pues cabe esperar que $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ sea menor cuando el umbral se determina comenzando con pulsos supra-umbrales de duración fija y amplitud variable, respecto de $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ cuando el umbral se determina comenzando por pulsos sub-umbrales de la misma duración y amplitud variable.

La constante de tiempo $t_{S,I}$ (o en forma equivalente, la cronaxia) se comporta en forma análoga pero comparando la dependencia de la distancia predicha en la fórmula (6) con la dependencia predicha en la fórmula (7), cabe esperar que $t_{S,I}$ varíe mucho menos acusadamente con la distancia en comparación con la reobase I_{Rb}.

En todo caso, cuando $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ aumenta, tanto el valor esperado de la reobase como el de la constante de tiempo debería aumentar: el umbral de estimulación del miocardio debería aumentar. Como consecuencia de que $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ disminuye al aumentar la frecuencia de contracción del miocardio, en igualdad de las demás condiciones el umbral de estimulación debería resultar en promedio menor cuando se mide a partir de pulsos supra-umbrales que cuando se mide a partir de pulsos sub-umbrales.
Además, cuanto mayor es la frecuencia de esos pulsos supra-umbrales, menor debería resultar el valor promedio y las fluctuaciones del umbral. Se predice así una componente mecánica en el fenómeno de histéresis mencionado en la sección 1.

Hay una componente puramente electrofisiológica en el efecto de histéresis, relacionada con el denominado efecto Wedensky[4] [13]. Al parecer la componente mecánica analizada en el presente trabajo no ha sido tenida en cuenta (con excepción de la referencia [17]).

Se dispone de alguna evidencia experimental que sugiere que la componente mecánica está presente en la histéresis del umbral [11]. Por ejemplo, este fenómeno es más marcado para catéteres más rígidos, como los catéteres de Furman que se empleaban cuando el marcapaso se utiliza en forma transitoria [11], [17].
A medida que la complacencia de los catéteres para implantación definitiva aumenta y los medios de fijación de la cabeza del electrodo mejoran, se observa una disminución del efecto de histéresis [1], [9].

---

[4] En trabajos sobre cardioestimulación eléctrica crónica, muchas veces se utiliza "efecto Wedensky" como sinónimo de "efecto de histéresis".

(5) Análisis de los umbrales de captura mediante pulsos de voltaje controlado.

Los generadores de pulsos de los marcapasos utilizan pulsos de voltaje controlado de amplitudes aproximadamente constante (pulsos rectangulares de voltaje).
Mientras la amplitud del pulso de voltaje entre el cátodo y el ánodo permanece constante, el pulso conjugado de corriente eléctrica sufre variaciones que reflejan los cambios en la impedancia de carga vista por el generador de pulsos.
Esta impedancia es independiente de si el miocardio es capturado o no por el marcapaso: refleja las propiedades del área bioeléctrica pasiva solamente. Se puede expresar como suma de dos términos.
Uno de ellos es una resistencia R_p que representa el comportamiento óhmico de la combinación en serie de los cables del (o los) electrodo (electrodos) representados por una resistencia R_c con el conductor de volumen de los tejidos representado por una resistencia R_T denominada resistencia de los tejidos [24], [17].
La resistencia de los tejidos R_T depende del tamaño y la forma del electrodo activo así como de la conductividad eléctrica en su vecindad: no es una propiedad de los tejidos en sí mismos [17].
Si U_0 es la amplitud de un pulso de voltaje aplicado (no necesariamente umbral) e $i(t)$ es el pulso de corriente conjugado, la resistencia $R_p = R_c + R_T$ se puede determinar así:

$$R_p = \lim_{t \to 0} \frac{U_0}{i(t)}$$

Por otra parte, si i_0 es la amplitud de un pulso de corriente introducido a través de los electrodos y si $U(t)$ es el pulso de voltaje conjugado, $R_p = \lim_{t \to 0} \frac{U(t)}{i_0}$

En la práctica se suele determinar los cocientes $\frac{U_0}{i(t)}$ o $\frac{U(t)}{i_0}$ a los 90 µs de iniciado el pulso, es decir, para $t = 90 \mu s$ [24].

El esquema que aparece en la Figura 4 representa estos pares de señales de entrada y salida (pulsos conjugados de corriente y voltaje) en el área bioeléctrica pasiva (comprendida entre el cátodo y el ánodo del marcapaso implantado).

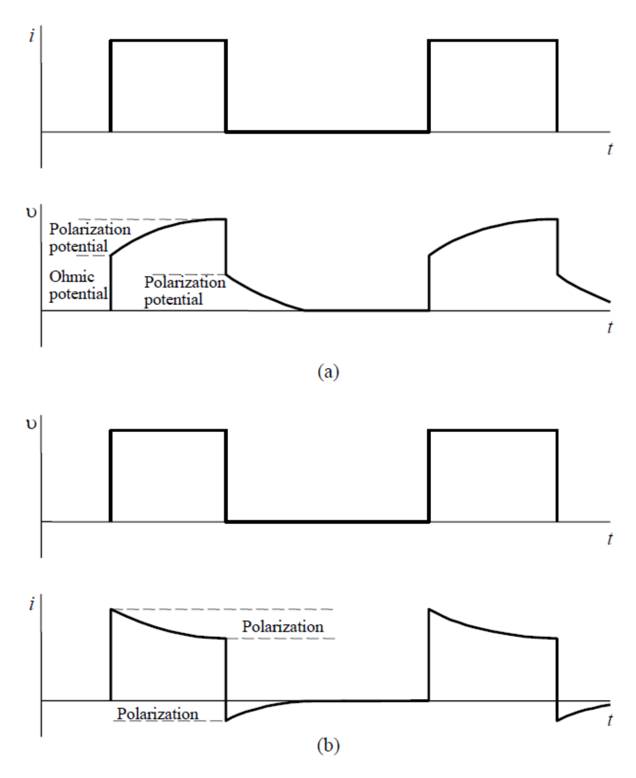


Figura 4. Formas de pulso conjugadas en el área bioeléctrica pasiva. En (a) se representan dos pulsos rectangulares de corriente controlada de amplitud i_0 junto con los correspondientes pulsos conjugados de voltaje $U(t)$. En (b) se representan dos pulsos rectangulares de voltaje controlado de amplitud U_0 junto con sus pulsos conjugados de corriente $i(t)$. En ambos casos los pulsos conjugados presentan una respuesta óhmica seguida de una respuesta diferida asociada a la polarización de los electrodos de marcapaso. Modificada de [25].

Debido a que $i(t)$ disminuye más rápido de lo que $U(t)$ aumenta, el valor de R_p estimado para pulsos rectangulares de voltaje controlado resulta un poco mayor que el valor de R_p estimado para pulsos rectangulares de corriente controlada [24]. Como la resistencia del cable se puede hallar en forma independiente, una vez conocida R_p se puede determinar la resistencia de los tejidos. En una primera aproximación esa resistencia se puede considerar inversamente proporcional al tamaño del electrodo [10], [17], [21], 26].

El otro término de la impedancia vista por el generador de pulsos del marcapaso, es una impedancia que corresponde a la polarización de la capa doble electroquímica que se forma en la interfase entre los electrodos y los tejidos biológicos [1], [6], [27]-[29].
Desde el punto de vista electroquímico las interfases entre los electrodos de marcapaso y los tejidos (o las soluciones fisiológicas) exhiben un comportamiento no lineal. Es necesario superar una diferencia de potencial crítica a través de la intefase para que comience a fluir una corriente farádica en paralelo con la corriente capacitiva. Una vez superado este valor crítico, la relación entre la corriente farádica y la diferencia de potencial que la impulsa no es lineal: se parece a lo que se observa conectando en serie dos díodos Zener, oponiéndose el uno al otro [17], [28], [29]. Pero para los fines del presente trabajo se puede utilizar, en una primera aproximación, un modelo lineal.
En ese caso las diferencias de potencial $U(t)$ entre el ánodo y el cátodo se pueden escribir como suma de caídas óhmicas en los cables y los tejidos más las caídas de potencial en las capas dobles como se muestra a continuación:

$$U(t) = R_p \cdot i(t) + \int_0^t K(t-u) \cdot i(u) \cdot du \tag{9 a}$$

Aquí la función de respuesta al impulso $K(t)$ es positiva y caracteriza el comportamiento eléctrico de la interfase en una primera aproximación lineal. Si R_d representa la resistencia de la interfase a la corriente directa:

$$\int_0^\infty K(t).dt = R_d \tag{9 b}$$

Puesto que en las condiciones que se encuentran en electrofisiología cardíaca clínica los generadores de pulsos producen pulsos de voltaje tales que por lo general se supera la mencionada diferencia de potencial crítica en la interfase, el autor propuso describir el comportamiento electroquímico de la interfase mediante una impedancia de Drake [30]. Admitiendo esta propuesta, para instantes de tiempo positivos:

$$K(t) = \frac{\alpha \cdot R_d}{\Gamma(m)} \cdot \frac{e^{-\alpha \cdot t}}{(\alpha \cdot t)^{1-m}} \tag{10 a}$$

El parámetro m está comprendido entre 0 y 1. Este parámetro se relaciona con la dimensión fractal d_S de la interfase a través de la acotación:

$$m \leq 3 - d_S \tag{10 b}$$

El parámetro $\alpha = \left(\frac{K_{e,0}}{R_d} \right)^{\frac{1}{m}}$ A su vez, el parámetro $K_{e,0}$ aparece en la fórmula de la impedancia de Drake para la interfase:

$$Z_{Drake}(\omega) = \frac{K_{e,0}}{(\alpha + j \cdot \omega)^m} \tag{10 c}$$

Como es usual, ω representa la frecuencia angular de la corriente alterna y $j = \sqrt{-1}$.

$\Gamma(m)=\int_0^{\infty} u^{m-1}\cdot e^{-u}\cdot du$ es la función gama de Euler.

Como el generador de impulsos impone $U(t)$, conviene invertir la ecuación (9 a). Se obtiene:

$$i(t)=\frac{1}{R_p}\cdot\left(U(t)-\int_0^t L(t-u)\cdot U(u)\cdot du\right) \tag{11 a}$$

La función $L(t)$ también es positiva y verifica:

$$\int_0^{\infty} L(t)\cdot dt=\frac{R_d}{R_p+R_d} \tag{11 b}$$

Cuando $K(t)$ se describe mediante la fórmula (10 a) correspondiente a una impedancia de Drake, resulta:

$$L(t)\approx K(t)\cdot\frac{\Gamma(m)}{m\cdot(2-m)^m}\cdot e^{-\left(m\cdot(2-m)^m\right)\cdot(\alpha\cdot t)^m} \tag{11 c}$$

Cuando se aplica un pulso de voltaje de amplitud constante U_0, la ecuación (11 a) se reduce a la siguiente:

$$i(t)=\frac{U_0}{R_p+R_d}\cdot\left(1+\varphi(t)\right) \tag{12}$$

Por definición:

$$\varphi(t)=\frac{R_d}{R_p}-\left(1+\frac{R_d}{R_p}\right)\cdot\int_0^t L(u)\cdot du \tag{13}$$

De (13) y (11 b) se desprende que la función $\varphi(t)$ es positiva y monótona decreciente, desde $\varphi(0)=\frac{R_d}{R_p}$ hasta cero cuando $t\rightarrow\infty$. Entonces de (12) resulta que el pulso de corriente $i(t)$ disminuye desde el comienzo hasta el final del pulso de voltaje, tal como sugiere la figura 4 (b). De (11 c) se desprende que $L(t)$ tiende a cero más rápido que $K(t)$ a medida que pasa el tiempo. Como consecuencia, en la Figura 4 (b) $i(t)$ disminuye más rápido que lo que aumenta $U(t)$ en la Figura 4 (a).

Un pulso rectangular de voltaje será un pulso justo umbral $i_u(t)$ si el pulso de corriente conjugado de duración t_p cumple la condición de umbral establecida empleando el criterio de la funcional de excitación para un pulso catódico [4, 15]:

$$\int_0^{t_p} G(t_p-t)\cdot i_u(t)\cdot dt=Q_{u,0} \tag{14}$$

La función $G(t)$ depende de algunos de los parámetros del sistema electrodo tejidos como se expuso en segundo trabajo de esta serie [39], donde además se puede hallar una representación gráfica.

Por otra parte, si U_u es la amplitud umbral de un pulso de voltaje de duración t_p, de la fórmula (12) se desprende que:

$$i_u(t) = \frac{U_u}{R_p + R_d} \cdot (1 + \varphi(t)) \qquad (15)$$

De (14) y (15) resulta la siguiente fórmula para la relación entre la amplitud de voltaje y la duración de los pulsos catódicos:

$$U_u(t_p) = \frac{(R_p + R_d) \cdot Q_{u,0}}{\int_0^{t_p} G(t) \cdot dt + \int_0^{t_p} G(t_p - t) \cdot \varphi(t) \cdot dt} \qquad (16)$$

Si se aplican las mismas simplificaciones que se mencionaron en la sección 4, para valores positivos del tiempo resulta:

$$G(t) = e^{-\frac{t_p}{t_{S,I}}} \qquad (17)$$

Teniendo en cuenta que $I_{Rb} = \frac{Q_{u,0}}{t_{S,I}}$ y que $\lim_{t_p \to \infty} \int_0^{t_p} e^{-\frac{(t_p - t)}{t_{S,I}}} \cdot \varphi(t) \cdot dt = 0$, sustituyendo (17) en (16) se obtiene:

$$U_u(t_p) = \frac{U_{Rb}}{\left(1 - e^{-\frac{t_p}{t_{S,I}}}\right) + \frac{1}{t_{S,I}} \int_0^{t_p} e^{-\frac{(t_p - t)}{t_{S,I}}} \cdot \varphi(t) \cdot dt} \qquad (18)$$

En esta última fórmula:

$$U_{Rb} = \lim_{t_p \to \infty} U_u(t_p) = (R_p + R_d) \cdot I_{Rb} \qquad (19)$$

Así pues, las reobases para pulsos rectangulares de voltaje y las reobases para pulsos rectangulares de corriente se conectan entre sí a través de la resistencia total $R_p + R_d$ vista por el generador de pulsos en condiciones de corriente continua.

El factor reobase de corriente en la fórmula (19) contribuye a incrementar la reobase de voltaje con el aumento en el radio del electrodo, en el espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio y con el cambio en la modalidad de estimulación de monopolar a bipolar, puesto que la reobase es proporcional a $d_0^2 + \gamma^2 \cdot (r_0 + e)^2$. No obstante en el otro factor presente en la mencionada fórmula, aparece R_p que se comporta en función del radio r_0 aproximadamente como $\frac{1}{r_0}$. Puesto que un factor aumenta y el otro disminuye al aumentar el radio del electrodo, cabe esperar que la reobase de voltaje presente un mínimo para un cierto radio. Este comportamiento de la reobase de voltaje, sobre el cual Werner Irnich llamó la atención por primera vez, se ha podido confirmar en trabajos experimentales [12].

Si los electrodos son impolarizables, $K(t)$ y $L(t)$ se anulan al igual que $\varphi(t)$. En ese caso las curvas amplitud umbral versus duración se comportan igual para pulsos de corriente y para pulsos de voltaje. Pero si los electrodos se polarizan, de la fórmula (18) se desprende que cuando la duración del pulso aumenta, las amplitudes umbral de los pulsos rectangulares de voltaje se aproximan a su reobase más rápido que las amplitudes umbral de los pulsos rectangulares de corriente se aproximan a su propia reobase.
Por definición, las constantes de tiempo para los pulsos de voltaje y de corriente vienen dados por los límites [19], [20] $t_{S,U} = \dfrac{\lim_{t_p \to 0}(t_p \cdot U_u(t_p))}{U_{Rb}}$ y $t_{S,I} = \dfrac{\lim_{t_p \to 0}(t_p \cdot I_u(t_p))}{I_{Rb}}$

Entonces de (5) y (18) resulta, teniendo en cuenta que $\varphi(0) = \dfrac{R_d}{R_p}$:

$$t_{S,U} = \frac{t_{S,I}}{1+\varphi(0)} = \frac{R_p}{R_p + R_d} \cdot t_{S,I} \qquad (20)$$

La Figura 5 muestra algunas correlaciones entre el radio del electrodo y las constantes de tiempo del sistema electrodo-miocardio.

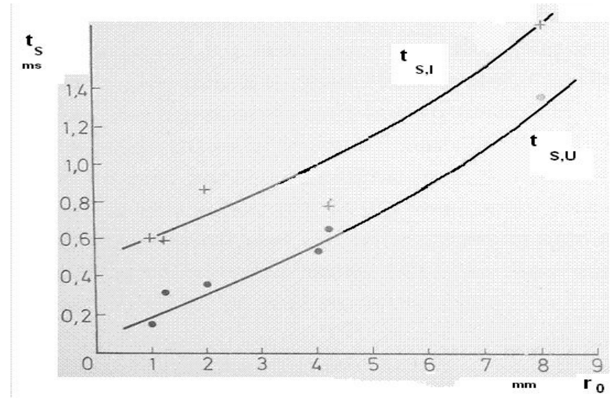


Figura 5. Resultados experimentales sobre la variación de las constantes de tiempo $t_{S,I}$ y $t_{S,u}$ con el radio r_0 del electrodo de marcapaso. Tomada de la referencia [20].

Los resultados experimentales confirman las predicciones que se desprenden de la fórmula (20) para los electrodos convexos convencionales [20].
En igualdad de las demás condiciones, si los electrodos se polarizan, la constante de tiempo para los pulsos umbral de voltaje de forma rectangular es siempre menor que la constante de tiempo para los pulsos umbral de corriente de forma rectangular, y la diferencia entre ellas aumenta cuando aumenta el valor de la resistencia de la interfase R_d en condiciones de corriente continua.

Además, para un intervalo de radios de electrodo tal que R_p es un orden de magnitud mayor que R_d , ambas constantes de tiempo aumentan con el radio en forma análoga.

(6) Características de una cabeza de electrodo de marcapaso que influyen sobre el umbral global de estimulación y sobre la calidad de la detección de la actividad eléctrica del miocardio.

Con el propósito de visualizar el umbral de excitabilidad global de un sistema electrodo-miocardio, la duración del pulso se grafica en abscisas y la amplitud (de voltaje o de corriente) se grafica en ordenadas en un cuadrante del plano.
Si la curva amplitud umbral versus duración de los pulsos correspondiente a un primer sistema electrodo-miocardio se ubica por encima de la curva umbral correspondiente a un segundo sistema electrodo-miocardio, se puede decir que la excitabilidad global de este último es mayor que la excitabilidad global del primero.

Para que esto ocurra es necesario y suficiente que se cumplan dos condiciones [22]:

(1) La reobase R del primer sistema (sistema 1) debe ser mayor que la reobase del segundo sistema (sistema 2): $R_1 > R_2$
(2) El producto de la reobase por la constante de tiempo[5] (o la cronaxia) del primer sistema debe ser superior a ese producto para el segundo sistema: $R_1 \cdot t_{S,1} > R_2 \cdot t_{S,2}$
Si $R_1 > R_2$ pero $R_1 \cdot t_{S,1} < R_2 \cdot t_{S,2}$ hay una duración del pulso estimulador $t_{P,*} = \dfrac{R_2 \cdot t_{S,2} - R_1 \cdot t_{S,1}}{R_2 - R_1}$ tal que si $t_P > t_{P,*}$ el segundo sistema electrodo-miocardio es más excitable que el primero y si $t_P < t_{P,*}$ el primer sistema electrodo-miocardio es más excitable que el segundo.

Un objetivo de diseño es aumentar la excitabilidad global del sistema electrodo miocardio actuando sobre las características del electrodo.
Las características de una cabeza de electrodo que se pueden modificar son las siguientes:
- La macro estructura (tamaño y forma).
- Los materiales.
- La textura (micro-estructura) de la superficie.

[5] En el caso de umbrales de corriente, de la fórmula (8) resulta que el producto de la reobase por la constante de tiempo es igual a la carga umbral límite. Esto se utiliza en la sección 7 al comparar la excitabilidad global del sistema electrodo-miocardio de electrodo cóncavo-clotoidal con la correspondiente excitabilidad del sistema electrodo-miocardio de electrodo convencional.

-La capacidad de liberación lenta de fármacos que limiten la reacción inflamatoria local y minimicen el incremento fisiológico del umbral.
En igualdad de las demás condiciones (fijación del electrodo por medios mecánicos integrados en el catéter, complacencia del catéter, estado del miocardio excitable en la zona adyacente al electrodo), la macro y micro estructura de la cabeza, así como la selección del material y la capacidad de liberar esteroides, deben permitir:
-Umbrales globales, tanto agudos como crónicos, tan bajos como sea posible.
-Un incremento fisiológico mínimo del umbral global que aparece asociado con la respuesta inflamatoria del tejido miocárdico a la implantación del electrodo.

Además de requerimientos relativos al umbral, es necesario contemplar requerimientos relativos a la detección de la actividad eléctrica del miocardio. La macro y micro estructura del electrodo, así como la selección del material, deben conducir a las máximas amplitudes y velocidades de ascenso (slew rates) que sea posible para las señales eléctricas que ingresan a la unidad de estimulación y detección, mientras que las interferencias combinadas, debidas a interferencias de señales externas al sistema electrodo-miocardio deben ser mínimas [5], [6].

Como se mencionó en las secciones 4 y 5, dentro de ciertos límites, una disminución del área de la cabeza conduce a una disminución del umbral global: en igualdad de las demás condiciones la excitabilidad global del sistema electrodo miocardio se incrementa cuando el electrodo se hace más pequeño. Además, una disminución en el área de la cabeza del electrodo, dentro de ciertos límites, conduce a incrementar la duración de la batería del marcapaso, porque para una duración de pulso dada, al disminuir la amplitud umbral del pulso de corriente disminuye la carga eléctrica drenada en cada pulso.

Un aumento del área de la cabeza mejora la calidad de la detección de la actividad eléctrica del corazón y disminuye los efectos de la polarización de la interfase electrodo-tejidos (polarización del electrodo). Para incrementar el área de la interfase sin aumentar el tamaño del electrodo, se introdujeron los electrodos porosos [6], [27], [30].
Una disminución en la polarización de los electrodos es ventajosa cuando se aplican pulsos rectangulares de voltaje, porque la fase descendente del correspondiente pulso de corriente conjugado (Figura 4 (b)) se hace menos marcada (el pulso de corriente se aproxima más a un pulso rectangular), lo cual (como se dijo al final de la sección 3) permite alcanzar el umbral con amplitudes de pulso de voltaje menores.

Las exigencias de desempeño en la estimulación y en la detección de la actividad eléctrica del miocardio, que están en buena medida contrapuestas, deben ponderarse en el diseño de los electrodos. A continuación se presenta un resumen de diseño conceptual de un tipo de electrodo cóncavo que intentaba contemplar esas exigencias en el marco de la tecnología y los conocimientos disponibles sobre el umbral en la primera mitad de la década de 1980.

(7) Un ejemplo de electrodo cóncavo: el electrodo clotoide.

La idea de utilizar electrodos cóncavos apareció a comienzos de la década de 1980 del siglo pasado, en forma casi simultánea, en Francia y en Uruguay, cuando se había hecho evidente que hay una relación directa, no solamente entre la forma de la cabeza del electrodo y la estabilidad de su inserción en los tejidos, sino también entre dicha forma y las variables del umbral [6, 23, 31-31]. La Figura 6 muestra un esquema de la versión francesa, el electrodo parabólico ASTER-1263.

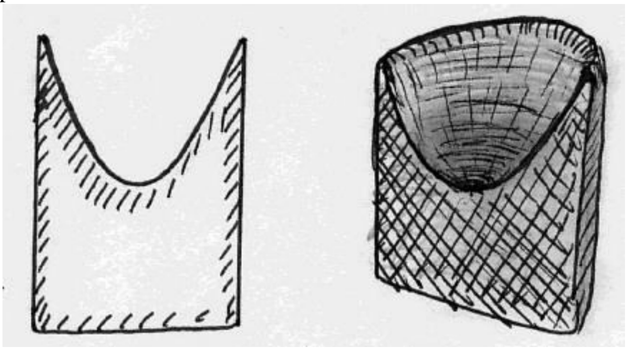


Figura 6. Electrodo parabólico cóncavo-cóncavo ASTER-1263.

En 1985 Amiel, Besson y Lehmann presentaron un trabajo donde resumen los fundamentos teóricos del diseño (lograr una convergencia de líneas de corriente sobre el miocardio adyacente), los cálculos y los resultados de pruebas clínicas de comparación de un electrodo convencional considerado de alta performance para la época, con el electrodo parabólico que proponían [33]. Si bien el nuevo electrodo presentaba umbrales más bajos en agudo, las diferencias entre los umbrales de los electrodos que se compararon desaparecían en estado crónico. Estos resultados condujeron a una pérdida de interés en el electrodo parabólico.
La idea de emplear electrodos cóncavos en marcapasos cardíacos se le ocurrió al autor[6] en 1983 mientras estudiaba los efectos mecánicos del flujo de agua en medios porosos de matriz granular [34]. Debido a una iniciativa del Dr. Orestes Fiandra[7], desde 1979 el autor había estado investigando, desde el punto de vista físico-matemático, los problemas que plantea el umbral de estimulación eléctrica del miocardio.

El Profesor Fiandra había inventado, construido e implantado un electrodo de auto-

[6] Desconociendo lo que ocurría en Francia. Se enteró del electrodo parabólico cóncavo-cóncavo recién en 1985, a través del Dr. Orestes Fiandra que había regresado de un congreso con un libro de actas donde Amiel, Besson y Lehmann presentaron los resultados de sus investigaciones.

[7] Orestes Fiandra fue un uruguayo eminente y exitoso: médico cardiólogo, catedrático de medicina, inventor y empresario, creador del Centro de Construcción de Cardioestimuladores (CCC).

fijación cuyo área de material conductor en contacto con el miocardio era mucho mayor que el área correspondiente de los electrodos convencionales que se utilizaban en aquella época, pero que inexplicablemente presentaba umbrales más bajos, dando origen a sistemas electrodo-miocardio más excitables [32], [35].
Pensó que para comprender estos resultados al parecer paradójicos era necesario un enfoque matemático del umbral. Por este motivo invitó al autor a participar en la investigación de éste y otros problemas que se planteaban a propósito de los electrodos de marcapaso.

Hacia fines de 1982 los resultados de las investigaciones sugerían que un electrodo de marcapaso debería ser capaz de:
(a) Generar una región crítica, de un tamaño y forma adecuados, donde las densidades de corriente fueran más intensas y relativamente paralelas, para abatir los umbrales de estimulación del miocardio.
(b) Saltar por encima del casquete de tejidos excitables para contrarrestar el incremento fisiológico del umbral.
(c) Disminuir lo más posible la densidad de corriente eléctrica en la superficie del electrodo, para una corriente total prefijada, minimizando la polarización de la doble capa electroquímica en la interfase entre el electrodo y los tejidos. Además, el electrodo debería ser capaz de detectar con fidelidad la actividad eléctrica del miocardio.

Lo bastante cerca de cualquier superficie regular de un electrodo las líneas de corriente son paralelas entre sí. Lo bastante cerca de una zona convexa con curvatura más elevada la densidad de corriente es más intensa y los umbrales en estado agudo pueden ser menores, como ocurría con el electrodo de auto-fijación mencionado. Pero el efecto de la curvatura en los electrodos convexos se pierde cuando se produce la reacción inflamatoria al cuerpo extraño, una vez implantado el electrodo en forma crónica [16],[17].

La idea de utilizar un electrodo cóncavo se planteó con el fin de subsanar estas desventajas de los electrodos convexos. La Figura 7 representa gráficamente lo esencial de la idea.

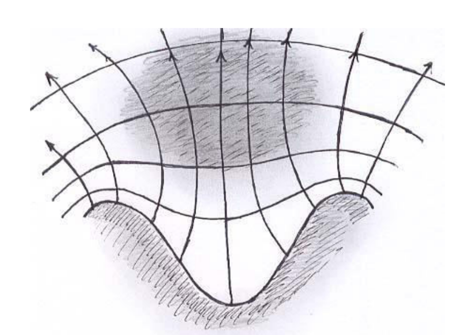


Figura 7. La curva cóncavo-convexa en el corte indica la superficie del electrodo. La región crítica del electrodo se ha esbozado con una mancha en tonos de gris, junto con algunas líneas de corriente y trazas de equipotenciales. Se puede ver el efecto de las curvaturas en los extre-

mos convexos de la interfase y el relativo paralelismo y concentración de líneas de corriente en la región crítica situada sobre el eje del electrodo. El esquema es cualitativo.

A partir de esta idea básica, el autor exploró en forma preliminar la posibilidad de diseñar una clase de electrodos cóncavos con simetría de revolución (meridiano-plana) minimizando los efectos negativos de las inevitables zonas convexas situadas en los bordes de la concavidad y maximizando los efectos positivos asociados con la región crítica.

Este trabajo condujo a concebir una clase de electrodos cóncavos cuya superficie interseca un semi-plano por el eje de simetría del electrodo en una curva que se construye a partir de un tipo de curva en espiral, bien conocida en ingeniería vial como clotoide o espiral de Cornú y en óptica física en relación con las integrales de Fresnel de la teoría de la difracción (las funciones integrales de Fresnel se emplearon en el diseño).

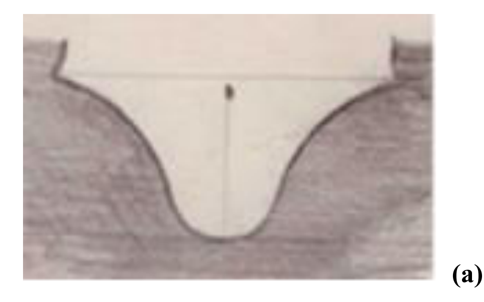
Luego se llevaron a cabo investigaciones experimentales en una cuba electrolítica con siete modelos de electrodos a escala, dos convexos y cinco cóncavos (de los cuales dos eran clotoides), entre fines de 1983 y comienzos de 1985. Los resultados obtenidos sugieren que, efectivamente, para un electrodo cóncavo se forma una región a cierta distancia de su superficie, donde la densidad de corriente es más elevada en comparación con los electrodos convexos del mismo tamaño y material, y las líneas de corriente son relativamente paralelas (región crítica del electrodo).

Además, esta región crítica se encuentra más alejada de la superficie del electrodo y es más grande para los electrodos clotoides en comparación con los otros electrodos cóncavos investigados, del mismo tamaño y material [36]-[39].

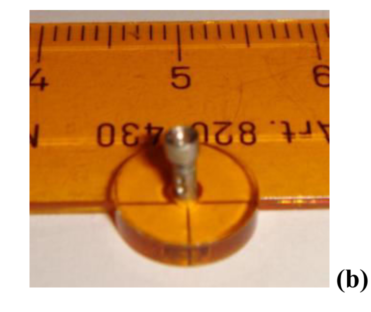
El Dr. Fiandra y el autor seleccionaron un electrodo clotoide para implantar en un modelo animal junto con un electrodo convexo convencional del mismo tamaño (2 mm de diámetro) y material (platino). La Figura 8 (a) muestra la plantilla que preparó el autor.

A partir de ella se hizo (en Barcelona) una herramienta de corte especial que el Dr. Fiandra utilizó en su torno de joyero para producir la concavidad en un cilindro de platino.

La Figura 8 (b) muestra una fotografía de un electrodo clotoide ya terminado (incluyendo el proceso que lo transforma en un electrodo poroso).



(a)



(b)

Figura 8. A la izquierda se ve la plantilla con la curva seleccionada. A la derecha se ve un electrodo ya terminado. La regla da una idea de las dimensiones de la concavidad y del diámetro del electrodo.

Entre 1985 y 1986 se efectuaron experimentos de tres semanas de duración con modelos animales utilizando un electrodo plano y uno clotoide en el mismo corazón.
Entre 1987 y 1993 se patentó la invención en Uruguay [36] y se efectuaron pruebas clínicas en España.
A continuación, a vía de ejemplo, se presentan valores representativos de las reobases de corriente, las constantes de tiempo correspondientes y las cargas umbral límite obtenidas en dos modelos animales (D-4 y D-5) [37].
El electrodo clotoide se representa mediante (α) y el convencional mediante (β).
Los datos corresponden al día en que se implantaron (Día 0), al día siguiente (Día 1), al cuarto (Día 4) y al octavo día (Día 8) a partir de la implantación de los dos electrodos en el mismo corazón.

Modelo D-4		**Día 0**	**Día 1**	**Día 4**	**Día 8**
Reobase	α	0.20	0.71	0.71	0.72
(mA)	β	0.49	0.68	1.12	1.13
Constante de tiempo	α	0.54	0.36	0.21	0.38
(ms)	β	0.35	0.15	0.29	0.30
Carga umbral límite	α	0.11	0.25	0.22	0.27
	β	0.17	0.10	0.32	0.34

Modelo D-5		**Día 0**	**Día 1**	**Día 4**	**Día 8**
Reobase	α	0.64	1.22	0.84	0.81
(mA)	β	0.39	1.05	1.55	2.15
Constante de tiempo	α	0.27	0.21	0.17	0.49
(ms)	β	0.21	0.24	0.15	0.31
Carga umbral límite	α	0.17	0.26	0.14	0.40
	β	0.08	0.25	0.23	0.67

Para comparar el umbral de corriente del electrodo clotoide (α) con el umbral del electro-

do convencional (β) se comparan reobases y cargas umbral límite como se describió en la sección 6: una reobase menor junto con una carga umbral límite menor corresponden a un umbral menor (o sea, una excitabilidad global mayor).

En general, en el momento del implante la curva amplitud umbral versus duración de pulso para el electrodo clotoide se dispone ligeramente por encima de la curva correspondiente al electrodo plano, pero luego de transcurridos varios días la situación se invierte porque las reobases y las cargas umbral límite del electrodo convencional aumentan en forma significativa (incremento fisiológico del umbral) mientras que las reobases y las cargas umbral límite de los electrodos clotoides aumentan mucho menos, mantienen sus valores en agudo o incluso disminuyen.

Las constantes de tiempo de ambos tipos de electrodo pueden disminuir primero respecto de los valores que presentan en el momento del implante, para luego aumentar y estabilizarse.

Por último, en general el electrodo clotoide mostró una mejor performance en la detección de la actividad eléctrica del miocardio respecto del electrodo convencional. En las referencias [21], [26] se puede hallar una investigación sobre las propiedades de detección de señales por electrodos cóncavos.

(8) Conclusiones

-Para estudiar los problemas que se plantean en relación con los umbrales de estimulación eléctrica del miocardio parece conveniente introducir una distinción entre excitabilidad global y excitabilidad local en el marco de una descripción funcional del sistema electrodo-miocardio como la propuesta en la sección 2.

-Para estimulación mediante pulsos rectangulares de corriente controlada, las fórmulas obtenidas en la sección 4 predicen el aumento de las reobases de corriente y las constante de tiempo para pulsos de corriente, con el incremento del radio del electrodo, el incremento del espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio y con el cambio en la modalidad de estimulación de monopolar a bipolar.

-Para estimulación mediante pulsos rectangulares de voltaje controlado, las fórmulas obtenidas en la sección 5 relacionan las reobases de voltaje y las constante de tiempo para pulsos de voltaje con la resistencia variable de los tejidos, la resistencia de la capa doble electroquímica de la interfase a la corriente continua, y con las reobases de corriente y las constantes de tiempo para pulsos de corriente, respectivamente. Predicen las modificaciones en el umbral de voltaje con las variaciones en las dimensiones, forma y polarización del electrodo, así como con las modificaciones en la resistencia de los tejidos asociadas a la formación del casquete de tejidos no excitables. Si bien la evidencia experimental conocida por el autor confirma todas las predicciones, en general esa confirmación es cuali-

tativa. Esto es debido a que la evidencia proviene de experimentos que no se diseñaron específicamente para poner a prueba las fórmulas presentadas y discutidas en este trabajo.

-En el fenómeno de histéresis que presenta el umbral de estimulación del miocardio, además de una componente puramente electrofisiológica, relacionada con el denominado efecto Wedensky, hay una componente mecánica relacionada con el comportamiento del miocardio como un sistema mecánico sobre-amortiguado y sometido a las fuerzas periódicas producidas por la contracción del corazón. El aporte de la componente mecánica a la histéresis del umbral es un tema para investigar.

-Si se admite que la interfase electrodo-tejidos se puede describir mediante una impedancia de Drake, entonces una forma de disminuir la polarización de un electrodo de marcapaso, contribuyendo a disminuir el umbral de voltaje en el sistema electrodo-miocardio, es disminuir los parámetros m y $K_{e,0}$ que aparecen en la fórmula (10 c). Puesto que $K_{e,0}$ es inversamente proporcional al área de la interfase, conviene aumentar esta última sin aumentar el área aparente (el radio del electrodo).
Como $m \leq 3 - d_S$ (fórmula (10 b)), se puede disminuir el parámetro m aumentando lo más que sea posible la dimensión fractal d_S de la interfase desde 2 que corresponde a una superficie idealmente lisa, hacia 3 que correspondería a un fractal que llena el espacio (lo cual, por supuesto, no es alcanzable en la práctica). En general los procedimientos que aumentan la porosidad de un electrodo incrementan simultáneamente su dimensión fractal.

-A diferencia de lo ocurrido con el electrodo cóncavo-parabólico francés, al final del período de tiempo abarcado por los experimentos la excitabilidad del sistema electrodo miocardio formado por el electrodo cóncavo-clotoide resultó mayor que la del electrodo convencional utilizado para la comparación. Una de las razones de esta diferencia de comportamiento entre los dos electrodos cóncavos, además de la diferencia en la forma de la concavidad, es la diferencia en las dimensiones de los electrodos: el francés es bastante más pequeño [1] lo cual desvanece el efecto de la concavidad cuando se forma el casquete de tejidos no excitables.

-Los avances en la tecnología de generación de pulsos estimuladores y en la tecnología de detección de señales en los marcapasos han sido mucho más rápidos que el avance en el diseño de los electrodos. Un motivo de este retraso parece ser una comprensión insuficiente de lo que ocurre en el miocardio cuando sus membranas excitables se polarizan debido al campo de densidades de corriente generado por un electrodo externo.

Referencias bibliográficas

[1] Aubert A, Beckers F et al. Electrodes. En Akay M (Ed) Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. Wiley, New York, 2006.
[2] Hutten H. Cardiac pacemakers. En Akay M (Ed) Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. New York, 2006.
[3] Fiandra O. The first pacemaker implant in America. PACE 1988; 11(11): 1234-1238.
[4] Suárez-Antola R. Modelo físico-matemático de la dinámica del umbral de estimulación eléctrica del miocardio mediante electrodos de marcapaso. Parte I: Sincicio eléctrico isótropo y homogéneo. Rev. Soc. Cient. Paraguay. Tercera Época. 2013; 18(2): 145-174.
[5] Kruse J y Redmond K. Detecting and distinguishing cardiac pacemaker artifacts. Analogue Dialogue 2012; 46(11): 1-6.
[6] Sinnaeve A, Willems R y Strootband R. Requirements of the ideal pacemaker lead. En Aubert A y Hector H (Eds) Pacemakers leads. Elsevier, Amsterdam, 1985.
[7] Suárez-Ántola R. Modelo físico-matemático de la dinámica del umbral de estimulación eléctrica del miocardio mediante electrodos de marcapaso. Parte II: Sincicio eléctrico anisótropo y heterogéneo. Rev. Soc. Cient. Paraguay. Tercera Época. 2014; 19(2): 135-168.
[8] Irnich W. The chronaxie time and its practical importance. PACE 1980; 3(2): 292-301.
[9] Doenecke P, Flöthner R, Rettig G et al. Studies in short and long term threshold changes. En Schaldach M y Furman S (Eds) Advances in pacemaker technology. Engineering in Medicine 1. Springer, Berlin, 1975.
[10] Fiandra O, Suárez-Antola R et al. Estimulación endocárdica. Observaciones post implantación de electrodos permanentes. Revista Estimulación Cardíaca, 1981; 2(4): 209-220.
[11] Fiandra O et al. Marcapasos Cardíacos. CCC, Montevideo, 1985.
[12] Irnich W. Engineering concepts of pacemaker electrodes. En Schaldach M y Furman S (Eds) Advances in pacemaker technology. Engineering in Medicine 1. Springer, Berlin, 1975.
[13] Christer J, Sylvén H et al. Pacing Threshold interval with decreasing and increasing output. PACE 1982; 5(5): 646-649.
[14] Suárez-Antola R. Fundamentos biofísicos para el estudio de la excitabilidad eléctrica y la propagación del potencial de acción en el miocardio. Tesis de maestría. Universidad de la República. Montevideo, 1991.
[15] Suárez-Antola R. Umbrales: Contribuciones al estudio de la excitación y la propagación de la actividad eléctrica en los tejidos biológicos estimulados por electrodos externos. Tesis de doctorado. Universidad de la República. Montevideo, 1994.

[16] Suárez Antola R. Teoría de Electrodo de Campo Constante en la Cardioestimulación Eléctrica Crónica. II Congreso Internacional de Biomatemática. Buenos Aires, 1984.
[17] Suárez-Antola R. Aspectos biofísicos de la cardio-estimulación eléctrica crónica. En Fiandra O (Ed) Marcapasos Cardíacos. C.C.C. Montevideo, 1985.
[18] Henriquez C y Ying W. The bidomain model of cardiac tissue: from microscale to macroscale. En Efimov I, Kroll M y Tchou P (Eds) Cardiac bioelectric therapy. Springer, New York, 2009.
[19] Suárez-Antola R. The time constants for the electric simulation of nerve and muscle fibres by point electrodes. Proceedings of the International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering. Boston, 2005.
[20] Suárez-Antola R. The time constants for cathodic make stimulation of electrical syncytia: an application to cardiac pacing. Proceedings of the Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Philadelphia, 2006.
[21] Suárez-Antola R. Sensing bioelectric signals with concave electrodes II: Experimental and analytical approaches to electrode design. Revista Iberoamericana de Sensores 2008; 6 (1): 114-121.
[22] Irnich W. Comparison of pacing electrodes of different shape and material: recommendations. PACE 1983; 6(2): 422-426.
[23] Laplantif J. Importance de la geometrie des electrodes dans la valeur du seuil aigu de stimulation cardiaque. Tesis de doctorado. Université de Poitiers. Francia, 1983.
[24] Ohm O, Breivik K, Hammer E, Hoff P. Intraoperative electrical measurements during pacemaker implantation. PACE 1984; 2(1): 1–23.
[25] Webster J. Medical Instrumentation: Application and Design. Wiley, New York, 1997.
[26] Suárez-Ántola R. Sensing bioelectric signals with concave electrodes: I. Lead fields and sensitivity. Revista Iberoamericana de Sensores 2006; 5(2): 81-87.
[27] Mc Carter D, Lundberg K y Corstjens J. Porous electrodes: concept, technology and results, Aubert A y Hector H (Eds) Pacemakers leads. Elsevier, Amsterdam, 1985.
[28] Suárez Antola R. Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica. Departamento de Publicaciones y Ediciones. Universidad de la República. Montevideo, 1983.
[29] Walton C, Gergely S y Economides A. Platinum pacemakers electrodes: origins and effects of the electrode-tissue interface impedance, PACE 1987; 10(1): 87-93.
[30] Fiandra O, Espasandín W, Moreira T et al. Electrodos porosos: nuestra experiencia en estimulación crónica. VII Congreso Uruguayo de Cardiología. Montevideo, 1985.
[31] Fiandra O, Suárez-Antola R, Griego J et al. El cátodo en la estimulación cardiaca: Influencia de su morfología en el umbral crónico. VII Congreso Uruguayo de Cardiología. Montevideo, 1985.

[32] Fiandra O, Espasandín W, Fiandra H et al. Electrodo de auto-fijación de fabricación propia: experiencia con 100 pacientes durante 10 años. VII Congreso Uruguayo de Cardiología. Montevideo, 1985.
[33] Amiel A, Besson J y Lehmann G. The convergent field tip-A clinical comparison with regular leads. En Aubert A y Hector H (Eds) Pacemakers leads, Elsevier, Amsterdam, 1985.
[34] Suárez Antola R. Una aplicación de la teoría de los campos vectoriales al análisis del Sifonaje por Erosión. Departamento de Publicaciones y Ediciones, Universidad de la República. Montevideo, 1984.
[35] Fiandra O, Espasandín W, Fernández Barbieri F et al. Self-anchoring electrode for implantable pacemakers. American Heart Journal 1976; 91(4): 468-474.
[36] Fiandra O y Suárez-Antola R. Electrodo para estimulación eléctrica de tejidos biológicos. Patente Nacional Nº 12817**.** Montevideo, 1987.
[37] Suárez-Antola R, Griego J y Fiandra O. Concave Electrodes I: Experimental Foundations. Physics in Medicine and Biology 1994; 39 (a): 23-25.
[38] Suárez-Antola R. Concave Electrodes II: Theoretical Foundations. Physics in Medicine and Biology 1994; 39 (a): 26-29.
[39] Suárez-Antola R y Artucio G. Concave Electrodes III: Computer Assisted Design. Physics in Medicine and Biology 1994; 39(a): 30-32.